

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Die Aussagekraft verschiedener Variablen zur Vorhersage des  
Sekundentodes bei Dobermännern mit dilatativer  
Kardiomyopathie

Von Lena Meike Klüser

aus Tübingen

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun**

**Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess**

**Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Rüdiger Wanke**

**Tag der Promotion: 16. Juli 2016**

Meiner Familie



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Dilatative Kardiomyopathie bei Dobermännern.....</b>	<b>2</b>
1.1.	Prävalenz und Signalement .....	2
1.2.	Ätiologie.....	3
1.3.	Pathophysiologie .....	3
1.4.	Krankheitsverlauf .....	5
1.4.1.	Stadien der dilatativen Kardiomyopathie.....	5
1.4.2.	Synkopen.....	6
1.5.	Diagnose.....	7
1.5.1.	Elektrokardiogramm.....	7
1.5.1.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm .....	8
1.5.1.2.	24-Stunden-Elektrokardiogramm.....	9
1.5.1.3.	Loop-Recorder .....	10
1.5.2.	Echokardiographie .....	10
1.5.3.	Kardiale Biomarker .....	12
1.5.3.1.	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid .....	12
1.5.3.2.	Kardiales Troponin I .....	14
1.5.3.3.	Mikro-Ribonukleinsäuren .....	15
1.6.	Therapie.....	15
1.6.1.	Pimobendan.....	16
1.6.2.	Angiotensin-konvertierendes Enzym-Inhibitor.....	16
1.6.3.	Therapie ventrikulärer Arrhythmien .....	17
1.6.3.1.	Erkennung maligner Arrhythmien und Therapiebeginn .....	17
1.6.3.2.	Lown-Einteilungs-System .....	19
1.6.3.3.	Therapieempfehlungen.....	20
1.6.3.4.	Antiarrhythmika .....	21
1.6.4.	Diuretika.....	22
1.7.	Prognose .....	22
<b>2.</b>	<b>Sekudentod .....</b>	<b>24</b>
2.1.	Definition des Sekudentodes.....	24
2.2.	Elektrophysiologische Ursachen und Mechanismen.....	25

2.3.	Prognostische Variablen für den Sekudentod .....	26
2.3.1.	Prognostische Variablen in der Humanmedizin.....	26
2.3.2.	Prognostische Variablen für Dobermänner mit dilatativer Kardiomyopathie .....	29
2.3.2.1.	Signalement .....	29
2.3.2.2.	Klinische Symptome und Dekompensation .....	30
2.3.2.3.	Echokardiographie .....	30
2.3.2.4.	Elektrokardiogramm.....	32
2.3.2.5.	N- terminales B-Typ natriuretisches Peptid- und kardiales Troponin I- Konzentrationen .....	34
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>36</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>1.</b>	<b>Enddiastolisches Volumen.....</b>	<b>52</b>
<b>2.</b>	<b>Arrhythmien .....</b>	<b>54</b>
<b>3.</b>	<b>Antiarrhythmische Medikamente.....</b>	<b>55</b>
<b>4.</b>	<b>Kardiale Biomarker .....</b>	<b>57</b>
<b>5.</b>	<b>Signalement.....</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>58</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>60</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>62</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>64</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>89</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACE	Angiotensin- konvertierendes Enzym	M-Mode	Motion Mode
		m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	NT-proBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid	pmol	Pikomol
cTnI	Kardiales Troponin I	RAAS	Renin-Angiotensin- Aldosteron-System
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	SSSM	Simpson-Scheibchen- summationsmethode
EDV	Enddiastolisches Volumen	SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
EDVI	Auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen	VES	Ventrikuläre Extrasystole
EKG	Elektrokardiogramm	VT	Ventrikuläre Tachykardie
EPSS	E-point to septal separation	Z. B.	Zum Beispiel
ESV	Endsystolisches Volumen	%	Prozent
ESVI	Auf die Körperoberfläche normalisiertes endsystolisches Volumen		
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion		
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Enddiastole		
LVIDs	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Endsystole		
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure		
ml	Milliliter		

## **I. EINLEITUNG**

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist mit einer Prävalenz von bis zu 63 Prozent (%) die häufigste Herzkrankheit bei Dobermännern und ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; O'GRADY & HORNE, 1998; WESS et al., 2010c). Das Voranschreiten dieser Krankheit ist durch eine subklinische, eine okkulte und eine overte Phase charakterisiert. Bereits im okkulten Stadium, in dem noch keine klinischen Symptome erkennbar sind, sterben circa 30 % der betroffenen Dobermänner am kardialen Sekudentod. Dieses Stadium ist mittels 24-Stunden-Elektrokardiogramm (24-Stunden-EKG), Echokardiographie und kardialer Biomarker erkennbar. Dobermänner, die dieses Stadium überleben und das overte Stadium erreichen, leiden am kongestiven Herzversagen und weiterhin sterben auch circa ein Drittel der betroffenen Dobermänner am Sekudentod (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die Ursache für den Sekudentod bei Dobermännern mit DCM sind ventrikuläre Tachyarrhythmien. Diese können in Kammerflimmern übergehen und damit zum Sekudentod führen (RUSH & KEENE, 1989). Es wird derzeit für Dobermänner mit DCM, die im 24-Stunden-EKG ventrikuläre Tachykardien (VT) zeigen, ein erhöhtes Sekudentodrisiko angenommen. Allerdings wird auch vermutet, dass eine alleinige Beurteilung des 24-Stunden-EKG zur Risikoeinschätzung nicht ausreichend ist (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Bisher sind jedoch noch keine durch Studien überprüften Variablen vorhanden, die den Sekudentod bei Dobermännern mit DCM vorhersagen können. Eine Identifizierung solcher Variablen könnte zukünftig dazu dienen, Dobermänner mit einem hohen Sekudentodrisiko zu bestimmen und somit diejenigen Dobermänner zu erkennen, die am meisten von einer medikamentösen Therapie sowie engmaschigeren Kontrollintervallen profitieren könnten. Ziel dieser Studie ist die Identifizierung und Beurteilung von Variablen zur Vorhersage des Sekudentodes bei Dobermännern mit DCM. Hierfür wurden 95 Dobermänner mit DCM untersucht. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf der Durchführung und Auswertung von 24-Stunden-EKG und Echokardiographie sowie auf der Bestimmung der Konzentrationen der kardialen Biomarker N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und kardiales Troponin I (cTnI).

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Dilatative Kardiomyopathie bei Dobermännern**

Die DCM ist eine primäre Herzmuskelkrankheit, die durch eine reduzierte Kontraktilität und eine Volumenüberladung des linken oder beider Ventrikel gekennzeichnet ist und tritt weltweit am häufigsten bei mittelgroßen und großen Hunderassen auf. Hauptsächlich betroffene Rassen sind Dobermänner, Doggen, Irische Wolfshunde, Boxer, Neufundländer und Cocker Spaniel (TIDHOLM & JONSSON, 1997; SISSON et al., 1999; TIDHOLM et al., 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; STEPHENSON et al., 2012). Außerdem existieren Fallberichte von sehr jungen betroffenen Portugiesischen Wasserhunden (DAMBACH et al., 1999; ALROY et al., 2000). Bei Dobermännern ist die DCM durch eine spezielle Ausprägungsform, welche eine systolische Dysfunktion und Arrhythmien umfasst, charakterisiert und wird oft auch als Dobermann Kardiomyopathie bezeichnet (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **1.1. Prävalenz und Signalement**

Die Rasse Dobermann ist die von der DCM am häufigsten betroffene Hunderasse und die Krankheit tritt in Europa mit einer kumulativen Prävalenz von 58 % (WESS et al., 2010c) und in Kanada und Nordamerika mit einer Prävalenz von 45 bis zu 63 % auf (HAZLETT et al., 1983; CALVERT, 1986; O'GRADY & HORNE, 1995a, 1998). In manchen Dobermannpopulationen waren mehr Rüden als Hündinnen an der DCM erkrankt (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & HORNE, 1998; PETRIC et al., 2002). Aktuell wird aber von einer ähnlichen Geschlechtsverteilung der DCM ausgegangen (CALVERT et al., 2000b; MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010c).

Die DCM wird hauptsächlich bei adulten Dobermännern im Alter von circa fünf bis sieben Jahren festgestellt (CALVERT, 1986). Die klinische Manifestation einer DCM kann jedoch individuell auch im Alter von zwei bis 15 Jahren erfolgen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Außerdem existiert ein Fallbericht von Dobermannwelpen mit DCM und einer hohen Morbidität (VOLLMAR et al., 2003).

## **1.2. Ätiologie**

Die DCM ist eine bei Dobermännern vermutlich autosomal dominant vererbte Krankheit (MEURS et al., 2007). Bereits 1986 wurde anhand von Stammbaumuntersuchungen eine genetische Ursache der DCM vermutet (CALVERT, 1986). Aktuell wurde nun ein Zusammenhang zwischen der DCM bei Dobermännern und Polymorphismen auf dem Chromosom 5 beschrieben (MAUSBERG et al., 2011). Des Weiteren kamen MEURS und Mitarbeiter (2012) zu dem Ergebnis, dass die Entwicklung der DCM bei Dobermännern mit einer Mutation in einem Gen assoziiert ist, das für ein mitochondriales Protein kodiert. Hierbei handelt es sich um das Gen der Pyruvat Dehydrogenase Kinase, Isoenzym 4 (MEURS et al., 2012). Diese Assoziation konnte allerdings bei europäischen Dobermännern nicht bestätigt werden (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013).

Abgesehen von der primär genetisch bedingten DCM sind auch andere Ursachen vorhanden, welche sekundär zu einem Myokardschaden und damit zu einer DCM führen können (SISSON et al., 1999; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Als nutritive Ursachen kommen ein Taurin- oder Carnitinmangel in Frage (KEENE et al., 1991; FASCETTI et al., 2003). Außerdem können myokardiale Toxine, Medikamente (vor allem Doxorubicin), Stoffwechselstörungen oder Tachykardien eine DCM auslösen (BILLINGHAM, 1979; ARMSTRONG et al., 1986; ATKINS, 1991; SISSON et al., 1999; MC ENTEE et al., 2001; TIDHOLM et al., 2001). Zwischen der bei Dobermännern häufig auftretenden Hypothyreose und der Entstehung einer DCM konnte eine aktuelle Studie jedoch keinen Zusammenhang nachweisen (BEIER et al., 2015). Darüber hinaus wurden bisher vor allem in der Humanmedizin und bei Versuchstieren auch virale, immunmedierte oder autoimmune Ursachen beschrieben (ATWELL & KELLY, 1980; DAY, 1996; LIMAS, 1996; KAWAI & MATSUMORI, 2013).

## **1.3. Pathophysiologie**

Bei der DCM führt eine sich progressiv verschlechternde myokardiale Kontraktilität zu einem reduzierten Schlagvolumen. Hierdurch kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und somit zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention. Dies führt daraufhin zu einem durch das vermehrte Blutvolumen stimulierten Myozytenwachstum und damit zu einer Vergrößerung der Ventrikel. Durch diesen Kompensationsmechanismus wird dem Körper ermöglicht, das Schlagvolumen bei mildem bis moderatem

Krankheitsstatus zu erhalten. Bei einer hochgradigen DCM kann das kardiovaskuläre System jedoch irgendwann die Kompensation nicht mehr aufrechterhalten und es kommt durch einen erhöhten enddiastolischen Druck zum kongestiven Herzversagen (KITTLESON, 1998b, 1998c; HAMLIN, 1999). Außer der systolischen besteht eine diastolische Dysfunktion, welche vor allem durch eine erhöhte myokardiale Wandsteife und eine reduzierte Relaxation hervorgerufen wird. Diese Veränderungen kommen durch eine myokardiale Fibrose, einen veränderten Kalzium-Stoffwechsel und eine abnormale Kinetik der Aktin-Myosin Filamente zustande (LORD, 1976; O'SULLIVAN et al., 2007). Häufig entsteht zudem eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, die durch die Volumenüberladung und die daraus resultierende Mitralannulusdilatation und Verlagerung der Papillarmuskeln verursacht wird. Des Weiteren spielen Arrhythmien, wie zum Beispiel (z. B.) Vorhofflimmern oder anhaltende VT, pathophysiologisch eine Rolle. Diese können zu einem reduzierten kardialen Auswurf führen. VT, welche außerdem zu Kammerflimmern führen können, wurden häufig als Ursache für den kardialen Sekudentod beschrieben (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; KITTLESON, 1998b).

Der pathophysiologische Vorgang des Herzversagens ist durch die ständige Interaktion zwischen der zugrundeliegenden myokardialen Dysfunktion und den aktivierten kompensatorischen neurohumoralen Mechanismen gekennzeichnet. Diese Mechanismen umfassen vor allem das sympathische Nervensystem, das RAAS und das Zytokin-System. Das sympathische Nervensystem wird über periphere Barorezeptor- und Chemorezeptorreflexe sowie über chemische Mediatoren aktiviert. Hierdurch kommt es zum einen zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität, was wiederum das Schlagvolumen erhöht. Zum anderen erfolgt eine periphere Vasokonstriktion, um den arteriellen Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Diese Vorgänge stehen jedoch unter Verdacht, den Krankheitsprozess progressiv zu beeinflussen. Des Weiteren wird aktuell darüber diskutiert, ob eine Dysregulation von adrenergen Rezeptoren, die das Verbindungsstück zwischen dem sympathischen Nervensystem und dem kardiovaskulären System darstellen, eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des Herzversagens spielt (PACKER, 1992; MANN & BRISTOW, 2005; TRIPOSKIADIS et al., 2009).

Als zugrundeliegende Ursache für die pathophysiologischen Veränderungen bei der DCM wird eine Beeinträchtigung in der mitochondrialen Adenosintriphosphat-Produktion vermutet, welche im Zusammenhang mit einem gestörten mitochondrialen Elektronentransportsystem sowie einer reduzierten Myoglobin-Konzentration steht (MCCUTCHEON et al., 1992; O'BRIEN et al., 1992). Des Weiteren ist eine veränderte mitochondriale Proteinexpression von Bedeutung (LOPES et al., 2006a, 2006b). Eine ursächliche Beteiligung von Autoantikörpern bei der Pathogenese der DCM steht derzeit außerdem ebenso im Fokus der Wissenschaft. Diese Autoantikörper wirken als Agonisten an der zweiten extrazellulären Rezeptorschleife des Beta-1-Rezeptors, welcher den G-Proteingekoppelten Rezeptoren zuzuordnen ist (FU et al., 1993; ZUO et al., 2011).

Pathohistologisch ist bei Dobermännern mit DCM typischerweise eine fettige Degeneration der Myozyten zu finden (TIDHOLM & JONSSON, 1997; EVERETT et al., 1999; TIDHOLM & JONSSON, 2005).

#### **1.4. Krankheitsverlauf**

Die DCM verläuft bei Dobermännern progressiv und kann durch drei aufeinanderfolgende Stadien beschrieben werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

##### **1.4.1. Stadien der dilatativen Kardiomyopathie**

Im ersten Stadium, welches auch als subklinisches Stadium beschrieben wird, kann der Schaden, der sich auf zellulärer Ebene befindet, klinisch nicht festgestellt werden. Das Herz ist sowohl morphologisch als auch elektrokardiographisch unauffällig. Das zweite, okkulte Stadium zeichnet sich dadurch aus, dass echokardiographische Veränderungen und/oder ventrikuläre Arrhythmien vorhanden sind, jedoch vom Besitzer noch keine Symptome festgestellt werden können. Bei Dobermännern in einem weiter fortgeschrittenen, okkulten Stadium kommen häufig sowohl elektro- als auch echokardiographische Veränderungen vor (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Normalerweise werden ventrikuläre Arrhythmien als erste Auffälligkeit detektiert und nach circa ein bis zwei Jahren echokardiographische Veränderungen festgestellt, welche sich dann weiter verschlechtern (CALVERT & MEURS, 2009). Hierbei finden sich jedoch geschlechtliche Unterschiede: Hündinnen entwickeln meistens zuerst ventrikuläre Arrhythmien, haben einen langsamen Krankheitsverlauf und können jahrelang



echokardiographisch unauffällig bleiben. Rüden weisen hingegen häufig schon früher als die Hündinnen echokardiographische Veränderungen auf (WESS et al., 2010c). Ungefähr 30 % der erkrankten Dobermänner sterben im okkulten Stadium am Sekudentod (CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; O'GRADY & HORNE, 1998; PETRIC et al., 2002; SINGLETARY et al., 2012).

Aus dem okkulten Stadium entwickelt sich nach zwei bis vier Jahren das dritte, klinisch manifeste, beziehungsweise overte Stadium. Dieses Stadium entwickelt sich durch die progressive Reduktion der Kontraktilität des Myokards und durch die quantitative Zunahme ventrikulärer Arrhythmien. Dobermänner in diesem Stadium zeigen kongestives Herzversagen, Leistungsschwäche und Synkopen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Das kongestive Herzversagen tritt durchschnittlich mit sechseinhalb Jahren auf (CALVERT et al., 1982). Ungefähr ein Drittel der Dobermänner im overten Stadium sterben am Sekudentod. Die restlichen Hunde sterben durch das kongestive Herzversagen (CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **1.4.2. Synkopen**

Eine Synkope ist als vorübergehender Bewusstseinsverlust definiert, der durch eine Unterversorgung des Gehirns verursacht wird und durch ein plötzliches Auftreten, eine kurze Dauer und eine spontane, komplette Erholung charakterisiert ist (MOYA et al., 2009). Eine länger andauernde Synkope, mit Verlust der kardiopulmonalen Funktion und aber trotzdem eintretender kompletter Erholung, wird als abgebrochener Sekudentod bezeichnet (CALVERT et al., 1996). Synkopen können das erste Symptom sein, das Besitzern von Dobermännern mit DCM auffällt. Allerdings treten Synkopen nur selten auf und die meisten Dobermänner sterben bereits bei der ersten oder zweiten Episode am Sekudentod (CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM & JONSSON, 1997; SISSON et al., 1999; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Häufig ist bei Dobermännern der Sekudentod das erste Anzeichen einer DCM (O'GRADY & HORNE, 1998).

Pathophysiologisch entstehen Synkopen durch eine plötzliche, schwere Sauerstoffunterversorgung des Gehirns, die länger als sechs Sekunden anhält. Dieser Sauerstoffunterversorgung können kardiale oder nicht-kardiale Ursachen zugrunde liegen. Die häufigsten kardialen Ursachen stellen schwere Brady- oder Tachyarrhythmien dar. Eine stark herabgesetzte kardiale Auswurfleistung durch

strukturelle Herzkrankheiten kann ebenso Synkopen hervorrufen (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; MOYA et al., 2009). Bei Dobermännern mit DCM sind Synkopen aufgrund von Vorhofflimmern und VT am häufigsten. Es können außerdem oft mehr als 10000 VES in 24 Stunden sowie auch anhaltende VT nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Eine paradoxe Sinusbradykardie kann jedoch auch als Ursache für Synkopen bei Dobermännern mit DCM in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patienten treten die Synkopen meistens bei Beginn einer Anstrengung auf (CALVERT et al., 1996).

### **1.5. Diagnose**

Der Goldstandard zur Diagnose der DCM bei Dobermännern ist eine Kombination aus Echokardiographie und 24-Stunden-EKG (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001). Diese Untersuchungen sollten bereits bei Dobermännern mit zwei bis drei Jahren in Hinblick auf eine DCM durchgeführt werden (CALVERT & MEURS, 2009; WESS et al., 2010c). Aktuelle Studien zeigten außerdem, dass die Bestimmung der Konzentrationen der kardialen Biomarker NT-proBNP und cTnI nützlich sein kann, um Dobermänner mit DCM zu erkennen (WESS et al., 2010d; WESS et al., 2011). Ein Gentest, um Dobermänner mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer DCM zu erkennen, ist zwar verfügbar, jedoch nicht für europäische Dobermänner aussagekräftig (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Außer den bisher genannten diagnostischen Mitteln werden zur Diagnosestellung auch das Signalement, Anamnese und Befunde aus der allgemeinen klinischen Untersuchung, speziellen kardiologischen Untersuchung, Röntgendiagnostik und gegebenenfalls weiteren internistischen Untersuchungen herangezogen. Post mortem kann darüber hinaus auch eine pathologische und pathohistologische Diagnose gestellt werden (SISSON et al., 1999).

#### **1.5.1. Elektrokardiogramm**

Eine wichtige diagnostische Methode zur Diagnose der DCM ist die Anfertigung eines EKG. Hierbei wird zwischen einem 24-Stunden-EKG und einem Kurzzeit-EKG, welches in einem Zeitrahmen von zwei bis fünf Minuten geschrieben wird, unterschieden (WESS et al., 2010e). Ventrikuläre Arrhythmien, die bei Dobermännern mit DCM detektiert werden können, umfassen einzeln auftretende

ventrikuläre Extrasystolen (VES), Couplets, Triplets und VT. Bei einem Couplet treten zwei VES, bei einem Triplet drei VES und bei einer VT mehr als drei VES direkt hintereinander auf. Des Weiteren sind regelmäßig wirkende Schemata, wie z. B. ventrikuläre Bigemini, Trigemini oder Quadrigemini, festzustellen. Wenn es sich bei jedem zweiten Komplex um eine VES handelt, spricht man von einem Bigeminus. Bei einem Trigemini ist jeder dritte Komplex eine VES. In Abbildung 1 (siehe Kapitel 1.6.3.1) sind Beispiele für eine VES, ein (langsames) Triplet, einen Bigeminus und VT dargestellt. Supraventrikuläre Arrhythmien, wie z. B. Vorhofflimmern oder supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), kommen bei Dobermännern mit DCM meistens in Kombination mit einem vergrößerten linken Atrium vor (KITTLESON, 1998b; MOISE, 1999). Darüber hinaus kann mit Hilfe des EKG die genaue Schlag-zu-Schlag-Frequenz von VES und SVES berechnet werden (KITTLESON, 1998b).

#### **1.5.1.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm**

Im Kurzzeit-EKG besteht die Möglichkeit, die elektrischen Ableitungen genau auszumessen und die mittlere elektrische Herzachse zu bestimmen. Z. B. können bei einer massiven Vergrößerung des linken Ventrikels und des linken Atriums eine Linksachsenabweichung, eine Hypervoltage und eine verbreiterte P-Welle erkannt werden (CALVERT et al., 1982; SISSON et al., 1999). Bei einer zusätzlichen Rechtsherzvergrößerung können der QRS-Komplex verbreitert und die P-Welle überhöht sein. Arrhythmien können im Kurzzeit-EKG detektiert und direkt analysiert werden, sofern diese innerhalb der Zeit, in der das EKG geschrieben wird, auftreten (SISSON et al., 1999).

Eine wichtige Studie zur Bedeutung des Kurzzeit-EKG zur Erkennung von Dobermännern mit DCM wurde von WESS und Mitarbeitern (2010) durchgeführt. Hierbei wurde die Fähigkeit des fünf-Minuten-EKG, Arrhythmien im 24-Stunden-EKG vorauszusagen, mit Ergebnissen eines tatsächlich durchgeführten 24-Stunden-EKG verglichen. Hierbei ergab sich beim Vorkommen einer einzigen VES in fünf Minuten eine Sensitivität von 64,2 %, eine Spezifität von 96,7 % und ein positiv prädiktiver Wert von 85,6 % für das Vorhandensein von > 100 VES in 24 Stunden. Dementsprechend wurde gezeigt, dass es sich bei der Durchführung eines Kurzzeit-EKG um keine sensitive Methode handelt, die Arrhythmien bei Dobermännern erkennt. Allerdings geht aus dieser Studie hervor, dass das Vorliegen einer einzigen VES innerhalb von fünf Minuten die Durchführung eines

24-Stunden-EKG zur Folge haben sollte (WESS et al., 2010e). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie mit 188 Hunden der Rasse Boxer erzielt werden. Das Kurzzeit-EKG wies auch hier bei hoher Spezifität eine geringe Sensitivität zur Erkennung von Boxer-Hunden mit VES auf (MEURS et al., 2001b). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass 100 % der Dobermänner, die eine einzige VES in drei Minuten aufweisen, eine DCM entwickeln werden (O'GRADY & HORNE, 1995a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **1.5.1.2. 24-Stunden-Elektrokardiogramm**

Das 24-Stunden-EKG, welches auch als Holter-EKG bezeichnet wird, gehört in Kombination mit der Echokardiographie zum Goldstandard, um eine okkulte DCM bei Dobermännern zu diagnostizieren (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; BAROLD, 2005). Hierbei ist die Detektion von VES im 24-Stunden-EKG von entscheidender Bedeutung (CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b). Die meisten Dobermänner mit einer echokardiographischen Untersuchung im Graubereich und VES im 24-Stunden-EKG entwickeln innerhalb eines Jahres eine DCM (CALVERT & WALL, 2001). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Schwere der ventrikulären Tachyarrhythmien häufig mit dem Ausmaß der systolischen Dysfunktion assoziiert ist (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001).

Zur Diagnose der DCM bei Dobermännern mittels 24-Stunden-EKG sind bisher verschiedene Cut-Off-Werte beschrieben:

Weniger als 50 VES in 24 Stunden und eine unauffällige echokardiographische Untersuchung gilt als normaler Befund (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & MEURS, 2009).

Das Vorhandensein von Couplets, Triplets oder VT im 24-Stunden-EKG oder auch > 50 VES in 24 Stunden erhöht die Wahrscheinlichkeit für Dobermänner, eine DCM zu entwickeln (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & MEURS, 2009). Diese Variablen können bei echokardiographisch unauffälligen Dobermännern die Entwicklung einer DCM voraussagen (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000b). Ein Befund von 50 bis 100 VES in 24 Stunden wird als grenzwertig beurteilt. In diesem Fall werden Kontrolluntersuchungen empfohlen (WESS et al., 2010e; WESS et al., 2010d).

Das Auftreten von  $> 100$  VES in 24 Stunden wird als abnormal bezeichnet, da Dobermänner mit echokardiographischen Auffälligkeiten in verschiedenen Studien zu 100 % VES aufwiesen und hierbei meistens  $> 100$  VES in 24 Stunden auftraten (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a).

Eine zweimalige 24-Stunden-EKG-Untersuchung innerhalb eines Jahres mit jeweils  $\geq 50$  VES in 24 Stunden kann Dobermänner im arrhythmischen Stadium der DCM mit einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 98,0 % identifizieren. Dementsprechend wird empfohlen, eine Kontrolluntersuchung durchzuführen, falls bei Dobermännern  $\geq 50$  VES in 24 Stunden detektiert werden (GERAGHTY & WESS, 2011).

### **1.5.1.3. Loop-Recorder**

Die diagnostischen Kapazitäten beim 24-Stunden-EKG sind auf 24 Stunden begrenzt. Dies stellt oftmals aufgrund der hohen Tag-zu-Tag-Variabilität von Arrhythmien bei der Ermittlung der Ursache von Synkopen eine diagnostische Limitation dar (GIBSON & HEITZMAN, 1984; SPIER & MEURS, 2004). Um die diagnostischen Möglichkeiten allgemein und vor allem auch zur Ermittlung einer arrhythmischen Ursache für Synkopen zu erweitern, wurden in der Humanmedizin implantierbare Loop-Recorder entwickelt. Diese werden chirurgisch in eine subkutane Hauttasche eingesetzt. Das EKG wird daraufhin kontinuierlich registriert und kann manuell durch den Patienten selbst oder auch durch den Tierbesitzer im Verdachtsfall abgespeichert werden. In der Human- und Tiermedizin sind bereits gute Erfolge des Loop-Recorders zur Erkennung einer arrhythmischen Ursache von Synkopen nachgewiesen (KRAHN et al., 1997; MILLER et al., 1999; BRIGHT & CALI, 2000; KRAHN et al., 2003; JAMES et al., 2008; SANTILLI et al., 2010). Inwiefern implantierbare Loop-Recorder zur Diagnose oder Prognosestellung der DCM bei Dobermännern verwendet werden können, muss noch weiter untersucht werden.

### **1.5.2. Echokardiographie**

Für die echokardiographische Diagnose einer DCM wurden von der `European Society of Veterinary Cardiology` Richtlinien entwickelt. Diese Richtlinien basieren auf der Identifikation von einer systolischen und diastolischen Dysfunktion des Myokards, unter Ausschluss anderer erworbener oder angeborener Krankheiten (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Die Erkennung einer beginnenden

DCM stellt häufig eine Herausforderung dar, da anfangs meistens nur geringe Veränderungen bestehen, die sich dann im Verlauf der Krankheit verstärken. Diese Veränderungen umfassen vor allem vergrößerte linksventrikuläre enddiastolische sowie endsystolische Volumina und Dimensionen (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'SULLIVAN et al., 2007; WESS et al., 2010b).

Die Erfassung der linksventrikulären Innendurchmesser in der Enddiastole und Endsystole (LVIDd und LVIDs) erfolgt mittels Motion-Mode-Messung (M-Mode-Messung) und wurde lange Zeit als Goldstandard zur Diagnose der DCM bei Dobermännern verwendet. Bei Hündinnen wird ein LVIDd  $\geq 46$  mm und LVIDs  $\geq 36$  mm und bei Rüden ein LVIDd  $\geq 48$  mm und LVIDs  $\geq 36$  mm als abnormal angesehen (WESS et al., 2010a). Je nach Studie sind kleine Unterschiede bezüglich der genauen Referenzwerte vorhanden (O'GRADY & HORNE, 1995b; O'SULLIVAN et al., 2007; KRAUS et al., 2009; O'GRADY et al., 2009).

Zur linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumenbestimmung (EDV und ESV) wird die Simpson-Scheibchensumptionsmethode (SSSM) herangezogen. Diese Methode stellt im Vergleich zur M-Mode-Messung eine sensitivere Methode dar, um Dobermänner mit frühen echokardiographischen Veränderungen durch eine DCM zu erkennen und ist der M-Mode-Messung somit überlegen. Die Messung des EDV und ESV erfolgt in der rechtsparasternalen Längsachse oder/und im links apikalen Vierkammerblick und ergibt auf die Körperoberfläche normalisiert den jeweiligen enddiastolischen oder endsystolischen Volumen-Index (EDVI und ESVI). Ein EDVI  $> 95$  ml/m<sup>2</sup> (Sensitivität 96,9 %, Spezifität 96,3 %) und ein ESVI  $> 55$  ml/m<sup>2</sup> (Sensitivität 94,4 %, Spezifität 97,4 %) werden als abnormal betrachtet (WESS et al., 2010b).

Weitere echokardiographische Parameter, die zur Diagnose der DCM herangezogen werden können, sind vergrößerte Atrien, reduzierte Wandstärken, verringerte Ejektions- und Verkürzungsfractionen sowie Gewebedopplermethoden (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010b; SIMAK et al., 2011).

Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Studie, dass die Variable E-point to septal separation (EPSS) mit einem Cut-Off-Wert von  $> 6,5$  mm (Sensitivität 100 %, Spezifität 99,0 %) zur Diagnose der DCM bei Dobermännern geeignet ist. Des

Weiteren handelt es sich bei der EPSS-Messung im Vergleich zur M-Mode-Messung sogar um eine sensitivere Methode zur Erkennung einer beginnenden DCM. Dies gilt jedoch nicht für den Vergleich von EPSS-Messung und SSSM. Der Sphärizitätsindex mit einem Cut-Off-Wert von  $< 1,65$  (Sensitivität 86,6 %, Spezifität 87,6 %), welcher im Rahmen der gleichen Studie untersucht wurde, kam zu keinem sensitiveren Ergebnis als die M-Mode-Messungen und ist der SSSM ebenfalls unterlegen (HOLLER & WESS, 2014). Erste Hinweise zur Nützlichkeit der EPSS-Messung für die Diagnose der DCM wurden bereits 1986 erkannt (CALVERT & BROWN, 1986).

### **1.5.3. Kardiale Biomarker**

Der Goldstandard zur Diagnose einer DCM bei Dobermännern umfasst die Evaluierung von Echokardiographie und 24-Stunden-EKG. Um diese Untersuchungen durchführen zu können, werden jedoch ein spezielles Equipment, erfahrene Spezialisten und finanzielle Grundlagen der Besitzer vorausgesetzt. Kardiale Biomarker hingegen, wie z. B. NT-proBNP und cTnI, können aufgrund einer hohen Verfügbarkeit, quantitativer Messungen, geringer Kosten und einer einfachen Probengewinnung eine Alternative oder Ergänzung zur bisherigen Diagnosestellung darstellen (OYAMA et al., 2007). Vor allem aufgrund der empfohlenen, regelmäßig durchzuführenden DCM-Screening-Untersuchungen erlangen kardiale Biomarker für Dobermänner immer mehr an Bedeutung (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **1.5.3.1. N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid**

Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) ist ein neuroendokrines Hormon, welches hauptsächlich in den kardialen Myozyten der Ventrikel gebildet und als proBNP gespeichert wird (HOSODA et al., 1991; MUKOYAMA et al., 1991). Durch myokardiale Dehnung (beziehungsweise durch myokardialen Stress) kommt es zur vermehrten Freisetzung von proBNP (HAMA et al., 1995; GOETZE, 2004). Das proBNP wird in die inaktive Form NT-proBNP und das bioaktive C-BNP aufgespalten. Nach der Freisetzung von C-BNP erfolgen Diurese, Natriurese, Hemmung des kardialen sympathischen Nervensystems und Hemmung des RAAS (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009; OYAMA et al., 2013). C-BNP wird bei Hunden mit einer Halbwertszeit von 90 Sekunden abgebaut, wohingegen das inaktive NT-proBNP eine fünf- bis 15mal so lange Halbwertszeit besitzt. Aus

diesem Grund wird das NT-proBNP bevorzugt als labordiagnostischer Parameter verwendet (PEMBERTON et al., 2000; THOMAS & WOODS, 2003).

Das NT-proBNP ist ein kardialer Biomarker, dessen Konzentration bei Hunden mit einer Herzkrankheit erhöht ist. Außerdem haben Hunde mit einer Herzkrankheit und daraus resultierenden respiratorischen Problemen (Hunde im kongestiven Herzversagen) signifikant höhere NT-proBNP-Konzentrationen als Hunde mit primär respiratorischen Problemen (DEFRANCESCO et al., 2007; OYAMA et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; FINE et al., 2008; OYAMA et al., 2008; OYAMA et al., 2009; ETTINGER et al., 2012). Aktuell wird bei Hunden mit respiratorischen Symptomen und NT-proBNP-Konzentrationen  $< 900$  Pikomol pro Liter (pmol/l) von keiner kardialen Ursache ausgegangen. Bei Konzentrationen  $> 1800$  pmol/l steigt die Wahrscheinlichkeit für ein kongestives Herzversagen als Ursache der respiratorischen Symptome (OYAMA et al., 2009; OYAMA & SINGLETARY, 2010).

Bei Dobermännern sind signifikant erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen bei denjenigen Hunden vorhanden, die eine DCM haben oder eine DCM in den nächsten eineinhalb Jahren entwickeln. Hierbei haben Dobermänner mit systolischer Dysfunktion höhere NT-proBNP-Konzentrationen als Dobermänner, die ausschließlich ventrikuläre Arrhythmien aufweisen. Um alle Dobermänner mit DCM ausfindig machen zu können, muss ein Cut-Off-Wert  $> 400$  pmol/l (Sensitivität 81,1 %, Spezifität 75,0 %) verwendet werden. Eine erhöhte Sensitivität (90,0 %) und Spezifität (75,0 %) wird erreicht, wenn mit diesem Cut-Off-Wert ausschließlich die Dobermänner identifiziert werden sollen, die echokardiographische Veränderungen zeigen. Mit Hilfe des Cut-Off-Wertes von 550 pmol/l werden Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen mit einer Spezifität von 90,4 % erkannt (WESS et al., 2011). Durch eine Kombination aus NT-proBNP-Konzentrationsbestimmung und 24-Stunden-EKG-Beurteilung kann eine Sensitivität von 94,5 % und Spezifität von 87,8 % erreicht werden, um Dobermänner im okkulten Stadium der DCM zu erfassen (SINGLETARY et al., 2012).

Mithilfe der Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration können Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen demnach gut erkannt werden. Die Messung und Evaluation der NT-proBNP-Konzentration ist somit insgesamt gesehen ein Hilfsmittel zur Diagnose der DCM bei Dobermännern, kann jedoch den



empfohlenen Goldstandard (Echokardiographie und 24-Stunden-EKG) nicht ersetzen. Falls Besitzer allerdings die erforderlichen Kosten für diese Untersuchungen nicht aufbringen können oder eine echokardiographische Untersuchung aus anderen Gründen nicht möglich sein sollte, können NT-proBNP-Konzentrationsbestimmungen als Alternative herangezogen werden (WESS et al., 2010b; OYAMA et al., 2013).

Ergänzend muss bei jeder NT-proBNP-Konzentrationsbestimmung eine mögliche Beeinflussung der zirkulierenden NT-proBNP-Konzentration durch Azotämie, pulmonale Hypertension, Sepsis, systemische Hypertension, inkorrekte Probenentnahme und Probenbearbeitung beachtet werden (OYAMA et al., 2013). Außerdem müssen bei jeder Evaluation von NT-proBNP-Konzentrationen auch rasseabhängige Unterschiede berücksichtigt werden (SJOSTRAND et al., 2014).

### **1.5.3.2. Kardiales Troponin I**

Das cTnI ist ein Filament-assoziiertes Protein der kardialen Sarkomere und wird bei Nekrose oder Schädigung der Myozyten freigesetzt. Es dient somit als Marker für Myozytenschädigungen und ist bei Patienten mit bestimmten Herzkrankheiten, wie z. B. DCM, erhöht (OYAMA & SISSON, 2004; OYAMA et al., 2007). Bei Hunden besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Herzkrankheiten und der Höhe der cTnI-Konzentration (SPRATT et al., 2005). Des Weiteren haben Hunde mit einer Herzkrankheit und cTnI-Konzentrationen  $> 0,20$  ng/ml eine kürzere mediane Überlebenszeit als Hunde mit einer Herzkrankheit und niedrigeren cTnI-Konzentrationen (OYAMA & SISSON, 2004). Einige nicht-kardiale Ursachen, wie z. B. Volvulus, Pyometra, Niereninsuffizienz oder Infektionskrankheiten müssen bei erhöhten cTnI-Konzentrationen als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (LOBETTI et al., 2002; SCHÖBER et al., 2002; OYAMA & SISSON, 2004; SCHÖBER, 2004; PORCIELLO et al., 2008; HAMACHER et al., 2015).

Um Dobermänner in allen Stadien der DCM zu erkennen, wird für die cTnI-Konzentration ein Cut-Off-Wert  $> 0,22$  Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) verwendet (Sensitivität: 79,5 %, Spezifität: 84,4 %) (WESS et al., 2010d). Aktuell wird außerdem ein hochsensitiver cTnI-Test (Chemilumineszenz-Immunoassay) angewandt. Hochsensitive cTnI-Konzentrationen  $> 0,104$  ng/ml sind bereits für das Vorliegen einer DCM verdächtig (Sensitivität: 82,9 %, Spezifität: 68,7 %) und bei

hochsensitiven cTnI-Konzentrationen  $> 0,242$  ng/ml ist das Vorhandensein einer DCM sehr wahrscheinlich (Sensitivität: 42,3 %, Spezifität: 97,2 %). Da erhöhte cTnI-Konzentrationen außerdem auf eine DCM im ersten Stadium hinweisend sein können, werden regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen in Abständen von circa sechs Monaten empfohlen, sobald erhöhte cTnI-Konzentrationen bei Dobermännern mit echo- und elektrokardiographisch unauffälligen Untersuchungen festgestellt werden (MAIER & WESS, 2012).

#### **1.5.3.3. Mikro-Ribonukleinsäuren**

Mikro-Ribonukleinsäuren (miRNA) sind kurze, nicht kodierende Ribonukleinsäuren, welche an der Genregulation und vielen biologischen Prozessen beteiligt sind. In der Humanmedizin wurden bereits sogar Veränderungen in der miRNA-Expression bei Patienten mit Herzkrankheiten nachgewiesen (SUCHAROV et al., 2008; IKEDA & PU, 2010). Es wird vermutet, dass bestimmte miRNA eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle kardialer Umbauprozesse spielen und zu einer Dilatation des Herzens führen können (LIU et al., 2008).

Eine aktuelle Studie in der Veterinärmedizin untersuchte, ob bei Dobermännern mit DCM, ebenfalls wie beim Menschen, ein verändertes miRNA-Expressionsmuster besteht. Es konnten zahlreiche miRNA im Serum der Dobermänner nachgewiesen werden. Unterschiede zwischen den Dobermännern mit DCM und der Kontrollgruppe bestanden zwar, waren aber statistisch nicht signifikant. Diese Studie konnte also zeigen, dass miRNA auch in der Veterinärmedizin ein Potential zur Erkennung an DCM erkrankter Dobermänner besitzen. Weitere Studien sind zur weiteren Evaluierung jedoch noch nötig (STEUDEMANN et al., 2013).

### **1.6. Therapie**

Das Behandlungsziel der DCM besteht darin, die klinischen Symptome zu reduzieren, die Überlebenszeit zu verlängern und den Sekundentod zu verzögern oder sogar zu verhindern (KITTLESON, 1998b). Die individuelle Therapie ist hierbei vom Stadium und Krankheitsverlauf der DCM abhängig (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bisher sind noch keine allgemeinen Richtlinien zur Therapie einer okkulten DCM bei Dobermännern vorhanden (CALVERT & MEURS, 2009).

### **1.6.1. Pimobendan**

Pimobendan ist ein Benzoimidazol-Pyridazin-Derivat mit positiv inotroper und vasodilatatorischer Eigenschaft. Es hemmt die Phosphodiesterase III und wirkt außerdem als Kalzium-Sensitizer (FUENTES, 2004). Eine aktuelle Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pimobendan zur Prävention von kongestivem Herzversagen und Sekundentod bei Dobermännern mit echokardiographisch diagnostizierter okkulten DCM. Die Verabreichung von Pimobendan bei diesen Dobermännern führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Zeit (neun Monate) bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen oder Sekundentod im Vergleich zu Dobermännern in der Placebo-Gruppe. Überdies beschrieben die Autoren eine signifikante Reduktion der Herzgröße nach 30 Tagen bei den Dobermännern, die Pimobendan erhalten hatten (SUMMERFIELD et al., 2012). Bei Dobermännern mit DCM im kongestiven Herzversagen ist außerdem ebenfalls eine verlängerte Überlebenszeit nachgewiesen, wenn Pimobendan (zusätzlich zur Standardtherapie) verabreicht wird (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008).

In der Humanmedizin ist eine erhöhte Mortalität und eine proarrhythmogene Wirkung durch die chronische Verabreichung von positiv inotropen Medikamenten nachgewiesen (PACKER et al., 1991; FELKER & O'CONNOR, 2001). Diese nachteiligen Effekte konnten jedoch bisher bei Hunden nicht festgestellt werden (SUMMERFIELD et al., 2012).

### **1.6.2. Angiotensin-konvertierendes Enzym-Inhibitor**

Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) werden in der Humanmedizin zur Behandlung einer okkulten DCM empfohlen (HUNT et al., 2009). Bei Dobermännern mit okkulten DCM zeigte bisher nur eine einzige retrospektive Studie ein Potential zur Verlängerung der asymptomatischen Phase (O'GRADY et al., 2009). Es sind dementsprechend noch weitere prospektiv angelegte Studien nötig, um die Effektivität von ACE-Hemmern im okkulten Stadium der DCM zu untersuchen. Bei Hunden mit dekompensierter DCM oder Mitralklappenendokardiose im kongestiven Herzversagen konnten allerdings bereits verschiedene Studien eine längere Überlebenszeit beziehungsweise positive Effekte durch die Verabreichung von ACE-Hemmern zusätzlich zur Standardtherapie nachweisen (THE COVE STUDY GROUP, 1995; THE IMPROVE STUDY GROUP, 1995; THE BENCH STUDY GROUP, 1999). Aus

diesem Grund werden ACE-Hemmer zur Therapie von Hunden mit Herzversagen empfohlen, sobald sich diese in einem klinisch stabilen Zustand befinden (DEFRANCESCO, 2013).

### **1.6.3. Therapie ventrikulärer Arrhythmien**

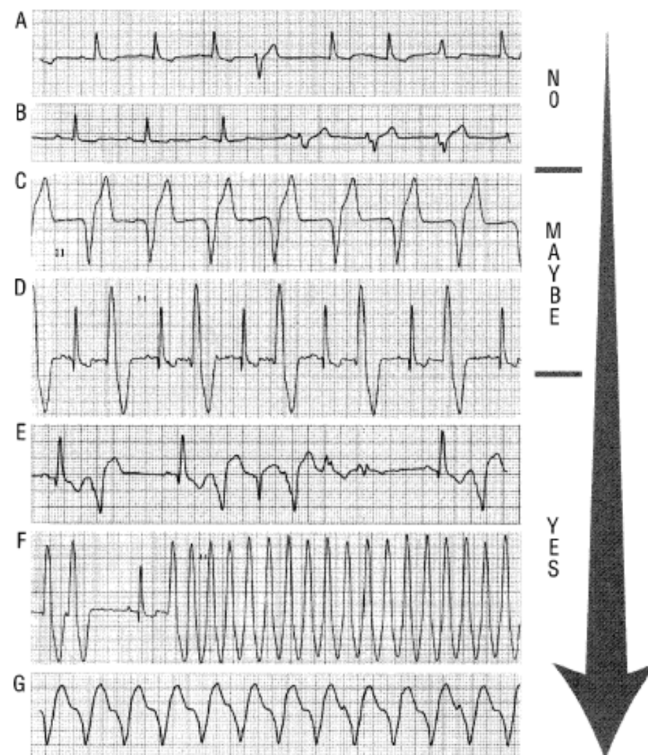
Zur Therapie von ventrikulären Arrhythmien sind bisher noch keine allgemein gültigen Richtlinien vorhanden. Aktuell sind nur Empfehlungen verschiedener Autoren verfügbar. Außerdem fehlen prospektiv angelegte Studien bezüglich der Fragestellung, ab dem Auftreten welcher klinischen Befunde eine antiarrhythmische Therapie begonnen werden sollte (MOISE, 1999; CALVERT & MEURS, 2009; MOISE et al., 2009). Das generelle Ziel einer antiarrhythmischen Therapie besteht darin, das Sekundentodrisiko und das Auftreten gefährlicher Arrhythmien zu reduzieren und klinische Symptome zu vermindern oder sogar komplett abzuwenden (MOISE, 1999).

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, können ventrikuläre Tachyarrhythmien zum Sekundentod führen (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; KITTLESON, 1998b). Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, Arrhythmien mittels Antiarrhythmika zu therapieren und damit zu versuchen, den Sekundentod zu verzögern oder zu verhindern. CALVERT und BROWN (2004) untersuchten deshalb in einer retrospektiven Studie die Bedeutung antiarrhythmischer Therapie auf die Überlebenszeit von 19 Dobermännern mit dekompenzierter DCM. Diese Dobermänner präsentierten sich zum Untersuchungszeitpunkt klinisch stabil, hatten bereits jedoch alle eine VT, eine Synkope oder einen Kollaps erlitten. Der Einfluss unterschiedlicher antiarrhythmischer Medikamente wurde bei der Auswertung der Daten außer Acht gelassen. Die 19 Dobermänner starben alle am Sekundentod. Es wurde festgestellt, dass 13 Dobermänner mit antiarrhythmischer Therapie, im Vergleich zu sechs Dobermännern ohne antiarrhythmische Therapie, im Median und durchschnittlich länger überlebten. Aufgrund dieser Studie wird vermutet, dass eine antiarrhythmische Therapie den Sekundentod verzögern, jedoch nicht verhindern kann (CALVERT & BROWN, 2004).

#### **1.6.3.1. Erkennung maligner Arrhythmien und Therapiebeginn**

Ventrikuläre Arrhythmien werden als gefährlich eingestuft, wenn sie das Potential zur weiteren Degeneration besitzen und bis hin zu fatalen Arrhythmien entarten können oder wenn sie hämodynamische Störungen, wie z. B. Leistungsintoleranz,

Schwäche und Synkopen, auslösen können. Die Herzfrequenz wird hierbei als wichtigstes Kriterium für die Entwicklung hämodynamischer Beeinträchtigungen angesehen. Da z. B. langsame, monomorphe ventrikuläre Arrhythmien keine negativen hämodynamischen Einflüsse besitzen, benötigen diese keine antiarrhythmische Therapie. Langsame monomorphe Couplets, Triplets und Salven, beziehungsweise idioventrikuläre Rhythmen, werden ebenfalls häufig aus demselben Grund nicht antiarrhythmisch behandelt. Es wird allerdings vermutet, dass polymorphe VES und eine schnelle Schlag-zu-Schlag-Frequenz elektrisch instabil sowie auch hämodynamisch signifikant sind und deshalb behandelt werden sollten. Bei schnellen Salven besteht zudem ein großes Risiko, dass diese in akut lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen (MOISE, 1999). Abbildung 1 stellt die erklärte zunehmende Malignität von Arrhythmien dar.



**Abbildung 1: Übersicht zur Erkennung maligner Arrhythmien und Entscheidungshilfe für oder gegen eine antiarrhythmische Therapie. Die Breite des Pfeils verdeutlicht die zunehmende Notwendigkeit der Therapie. Papiervorschubgeschwindigkeit 50 mm/Sekunde. (A) Einzelne VES. (B) Monomorphes Triplet mit langsamer Frequenz. (C) Langsame Salve bei einem Hund nach einem Autounfall. (D) Ventrikulärer Bigeminus. (E) Polymorphe VT. (F) Schnelle monomorphe VT bei einem Hund mit Synkopen. (G) Schnelle monomorphe VT mit atrioventrikulärer Dissoziation bei einem Hund im Herzversagen (MOISE, 1999).**

In der Humanmedizin wird aktuell zwischen hämodynamisch stabilen und hämodynamisch instabilen ventrikulären Arrhythmien unterschieden. Hämodynamisch stabile ventrikuläre Arrhythmien führen zu keinen oder nur minimalen klinischen Symptomen. Diese minimalen klinischen Symptome bestehen allerdings nur darin, dass der Patient die schnellen Frequenzen oder auch Unregelmäßigkeiten bemerken kann. Hämodynamisch instabile ventrikuläre Arrhythmien hingegen können zu Synkopen und zum Sekudentod führen (ZIPES et al., 2006).

#### **1.6.3.2. Lown-Einteilungs-System**

Die Humanmedizin untersucht bereits seit Langem den Einfluss von Komplexität und Geschwindigkeit ventrikulärer Arrhythmien auf das Sekudentodrisiko. LOWN und WOLF (1971) stellten die Hypothesen auf, dass Kammerflimmern zum Sekudentod führt und dass das Vorhandensein von VES mit dem Sekudentodrisiko assoziiert ist. Ein dritter Schwerpunkt ihrer Untersuchungen lag auf der Fragestellung, ob die Therapie von VES die Entstehung von Kammerflimmern verhindern kann (LOWN & WOLF, 1971). Grundlagen für diese Überlegungen stellten Studien dar, die eine Korrelation zwischen dem Auftreten von VES im Kurzzeit-EKG und dem Sekudentod gezeigt hatten (CHIANG et al., 1969; THE CORONARY DRUG PROJECT GROUP, 1973). LOWN und WOLF (1971) vermuteten außerdem, dass die Anzahl von VES eine prognostische Bedeutung besitzt, da sie bei vielen der betroffenen Studienpatienten eine hohe Anzahl von VES im EKG beobachtet hatten. Daraufhin erstellten sie das LOWN-Einteilungs-System für ventrikuläre Arrhythmien mit Bezug auf den prognostischen Wert dieser Arrhythmien. Im Rahmen dieses Systems haben Patienten mit einem höheren Grad ein höheres Sekudentodrisiko als Patienten mit einem niedrigeren Grad. Grad 1 bezeichnet weniger als zehn VES pro Stunde, Grad 2 elf oder mehr VES pro Stunde, Grad 3 multifforme VES, Grad 4 Couplets und Grad 5 VT. Nach Erstellung des Systems wurde jedoch erkannt, dass eine Beobachtung des EKG von nur einer Stunde nicht ausreichend ist, um die Patienten zutreffend in das System einzuordnen. Das Einteilungssystem wurde daraufhin überarbeitet. Grad 0 kennzeichnet im neuen System das Vorhandensein keiner VES. Grad 1 beschreibt gelegentlich auftretende, isolierte VES (weniger als 30 VES pro Stunde), Grad 2 häufige VES (mehr als eine VES pro Minute oder mehr als 30 VES pro Stunde), Grad 3 multifforme VES, Grad 4a Couplets, Grad 4b Salven

und Grad 5 frühe VES (R-auf-T-Phänomen) (LOWN & WOLF, 1971). Ein Auftreten des R-auf-T-Phänomens wurde als sehr gefährlich eingestuft, da andere Autoren bereits eine Assoziation dieses Phänomens mit dem Sekudentod beobachtet hatten (SMIRK & PALMER, 1960). Studien, die die Nützlichkeit dieses Einteilungssystems untersuchten, kritisierten unter anderem, dass die Häufigkeit von VES nicht richtig beurteilt wurde, eine schlechte Verteilung der Population und kein guter Risikogradient zwischen den Graden bestand und die höheren Grade keine Isometrie aufwiesen (BIGGER & WELD, 1980, 1981).

In der Tiermedizin untersuchten MEURS und Mitarbeiter (2002) vier verschiedene Antiarrhythmika bei Hunden der Rasse Boxer und verwendeten zur Arrhythmie-Beurteilung ebenfalls ein Einteilungssystem, das als modifiziertes LOWN-Einteilungs-System angesehen werden kann. In diesem System beschreibt Grad 1 einzelne uniforme VES, Grad 2 Bigemini und Trigemini, Grad 3 Couplets und Triplets und Grad 4 R-auf-T-Phänomene sowie VT (MEURS et al., 2002). In der Tiermedizin besteht bisher jedoch trotzdem noch kein allgemein gültiges Einteilungssystem von ventrikulären Arrhythmien in Bezug auf ihren prognostischen Wert. Dementsprechend existieren auch keine, auf prospektiven Studien basierende, Einteilungen in maligne oder benigne Arrhythmien oder Therapieempfehlungen.

#### **1.6.3.3. Therapieempfehlungen**

Therapieempfehlungen der tiermedizinischen Literatur schlagen vor, dass eine antiarrhythmische Therapie begonnen werden sollte, sobald schnelle VES mit mehr als 200 Schlägen pro Minute auftreten, VES als Couplets, Triplets oder VT erscheinen oder Synkopen in Verbindung mit einer hohen Anzahl an VES erfolgen (CALVERT & MEURS, 2009). KRAUS und Mitarbeiter (2009) verabreichten den Kalium-Kanal-Blocker Amiodaron an Dobermänner mit DCM und schweren, auf andere Antiarrhythmika refraktär bleibenden, ventrikulären Tachyarrhythmien. Sie definierten eine schwere, gefährliche ventrikuläre Tachyarrhythmie als schnelle (mehr als 200 Schläge pro Minute) VT, als > 6000 VES in 24 Stunden inklusive Couplets und Triplets oder als eine Synkope in Verbindung mit vielen VES im EKG (KRAUS et al., 2009). Andere Autoren empfehlen gleichermaßen dann eine antiarrhythmische Therapie, sobald schnelle und anhaltende ventrikuläre Arrhythmien auftreten (KITTLESON, 1998b; MOISE et al., 2009). Diesen bisherigen Referenzen entsprechend beurteilen auch aktuelle Empfehlungen

ventrikuläre Arrhythmien ebenso als hämodynamisch signifikant und lebensgefährlich, wenn diese schneller als 150 Schläge pro Minute oder polymorph sind, länger als 30 Sekunden anhalten oder ein R-auf-T-Phänomen auftritt (DEFRANCESCO, 2013).

#### **1.6.3.4. Antiarrhythmika**

Für die Auswahl des richtigen Antiarrhythmikums, das speziell bei Dobermännern mit DCM angewendet werden sollte, liegen keine auf prospektiven Studien basierenden Richtlinien vor. Häufig werden vor allem orale Antiarrhythmika, wie z. B. Sotalol, Amiodaron und Mexiletin, verabreicht (MUIR et al., 1999; CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Eine Studie mit 49 Boxer-Hunden zeigte, dass Mexiletin insbesondere dann eine gute Wirksamkeit zur Reduktion der Anzahl und des Schweregrades von VES aufweist, wenn es in Kombination mit Atenolol gegeben wird. Sotalol konnte als Monotherapie gleich gute Ergebnisse erzielen. Eine alleinige Therapie mit Atenolol oder Procainamid hingegen war nicht sehr effektiv. Der Einfluss der Antiarrhythmika auf das Sekudentodrisiko wurde nicht untersucht (MEURS et al., 2002). GLATZMEIER und WESS (2012) untersuchten 39 Dobermänner mit okkulten DCM, welche echokardiographisch unauffällig waren, jedoch im 24-Stunden-EKG Arrhythmien aufwiesen. Sie beurteilten den Einfluss der Verabreichung von alleinigem Ramipril versus Ramipril in Kombination mit Sotalol auf das Voranschreiten der Arrhythmien im okkulten Stadium. Die mediane Zeit bis zur Progression des Arrhythmie-Grades war in der Ramipril mit Sotalol-Gruppe länger als in der Ramipril- oder Kontrollgruppe. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. In der Ramipril- und Kontrollgruppe starben jeweils zwei Dobermänner am Sekudentod, in der Ramipril mit Sotalol-Gruppe jedoch keiner. Dieser Unterschied war zwar statistisch auch nicht signifikant, es wurde aber trotzdem vermutet, dass eine Therapie mit Ramipril und Sotalol den Sekudentod möglicherweise verhindern oder hinauszögern kann (GLATZMEIER & WESS, 2012).

Ein limitierender Faktor, welcher bei jeder Studie zur Antiarrhythmika-Evaluierung berücksichtigt werden muss, ist die bis zu 85 % hohe Tag-zu-Tag-Variabilität der Anzahl von VES (TOIVONEN, 1987; MOISE, 1999; MEURS et al., 2001a; SPIER & MEURS, 2004; GELZER et al., 2010). Des Weiteren muss beachtet werden, dass zum Nachweis des antiarrhythmischen Effektes eines Medikamentes eine



Reduktion der Anzahl von VES um 65 bis 90 % erreicht werden muss, um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um einen Medikamenteneffekt und nicht um eine spontane Tag-zu-Tag-Variabilität handelt (MORGANROTH et al., 1978).

Weitere limitierende Faktoren für den Einsatz von Antiarrhythmika sind Nebenwirkungen und bestehende Hinweise für ein proarrhythmogenes Potential mancher Antiarrhythmika. In der Humanmedizin wird aktuell sogar davon ausgegangen, dass viele Antiarrhythmika ineffektiv sind und wahrscheinlich das Risiko für den Sekundentod beim Menschen erhöhen (WALDO et al., 1996; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). In der Tiermedizin wurden für Hunde insbesondere bei Amiodaron bereits schwere hepatotoxische und gastrointestinale Nebenwirkungen nachgewiesen, welche von der Höhe der Dosierung abhängig und aber auch wieder reversibel waren. Daher muss eine Therapie mit Amiodaron bei jedem Patienten genau evaluiert und kontrolliert werden (CALVERT et al., 2000c; CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Für Sotalol bestehen Veröffentlichungen über ein mögliches proarrhythmogenes Potential durch dessen Verabreichung bei den Rassen Boxer (THOMASON et al., 2008) und Deutscher Schäferhund (GELZER et al., 2010).

#### **1.6.4. Diuretika**

Furosemid ist ein Schleifendiuretikum und stellt, unabhängig von der zugrundeliegenden Herzkrankheit, das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung von kongestivem Herzversagen dar (BULMER & SISSON, 2004; DEFRANCESCO, 2013). Manche Patienten entwickeln nach einer gewissen Zeit eine Resistenz gegen den diuretischen Effekt. Häufig ist in diesen Fällen dann die zusätzliche Applikation eines zweiten Diuretikums, welches in einem anderen Nephronsegment wirkt, effektiv (ELLISON, 1991; SHAH et al., 2004).

#### **1.7. Prognose**

Hunde mit DCM haben eine schlechte Prognose, da es sich um eine fortschreitende, zum Tod führende Krankheit handelt, welche lediglich palliativ behandelt werden kann (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997; SISSON et al., 1999). MONNET und Mitarbeiter (1995) berechneten bei 37 Hunden unterschiedlicher Rassen mit okkult oder overter DCM eine Wahrscheinlichkeit von 50 % für das Überleben nach circa zwei Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben nach einem Jahr lag bei 38 % und nach zwei Jahren bei 28 % (MONNET et al.,

1995). Eine andere Studie, die ebenfalls eine Überlebenszeitanalyse bei 189 Hunden mit okkult oder overter DCM durchführte, konnte eine Überlebensrate von 18 % für ein Jahr und 8 % für zwei Jahre nach der Diagnosestellung feststellen (TIDHOLM et al., 1997). Da die Überlebenszeit von Patient zu Patient jedoch extrem variieren kann, ist es trotz bisheriger Studienergebnisse schwierig, die Überlebenszeit für einen Patienten nach einer initialen Untersuchung vorherzusagen (TIDHOLM et al., 1997; Sisson et al., 1999). Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass die Überlebenszeit in Abhängigkeit von Stadium und Schweregrad der DCM variiert. Z. B. haben Hunde mit dekompensierter DCM trotz adäquater medikamentöser Therapie eine sehr schlechte Kurzzeit- und Langzeit-Prognose. Sie werden häufig euthanasiert, sterben durch Arrhythmien am Sekudentod oder direkt durch Dyspnoe aufgrund eines hochgradigen Lungenödems (KITTLESON, 1998b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Speziell bei Dobermännern besteht eine schlechtere Prognose sowie ein schnellerer Verlauf der DCM mit kürzeren Überlebenszeiten als bei anderen Hunderassen (CALVERT et al., 1982; PETRIC et al., 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). O'GRADY und HORNE (1998) berichteten z. B. von 103 initial asymptomatischen Dobermännern, von denen 63 % am Sekudentod starben, ein kongestives Herzversagen entwickelten oder eine echokardiographische Verschlechterung während des Studienverlaufs aufwiesen (O'GRADY & HORNE, 1998). CALVERT und Mitarbeiter (1997) untersuchten 57 Dobermänner mit DCM, welche daraufhin zu 25 % am Sekudentod und zu 70 % am kongestiven Herzversagen starben (CALVERT et al., 1997a). Bei weiteren 66 Dobermännern mit DCM im kongestiven Herzversagen konnten darüber hinaus nur sehr kurze Überlebenszeiten festgestellt werden. Ungefähr 26 % dieser Dobermänner starben innerhalb von zwei Wochen nach Auftreten des kongestiven Herzversagens. Die mittlere Überlebenszeit betrug nur circa zehn Wochen und die mediane Überlebenszeit nur circa sieben Wochen. Bei 20 % der Dobermänner trat der Sekudentod ein und nur 8 % der Dobermänner lebten noch nach sechs Monaten (CALVERT et al., 1997b).

Der Sekudentod ist eine bei Dobermännern häufig beschriebene Todesart und tritt außerdem öfter als bei anderen Hunderassen auf. Wie bereits in Kapitel 1.4.1 beschrieben, sterben circa 30 % der Dobermänner mit okkult DCM und circa 30 bis 50 % der Dobermänner mit overter DCM am Sekudentod. Die restlichen Dobermänner sterben durch das kongestive Herzversagen, werden euthanasiert

oder erleiden andere Todesursachen (CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; O'GRADY & HORNE, 1998; SISSON et al., 1999; PETRIC et al., 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Viele verschiedene Studien in der Human- und Tiermedizin haben sich mit der Identifikation und Evaluierung von prognostischen Variablen beschäftigt. Die Identifikation von Variablen, die einen Hinweis für die Prognose des Patienten liefern, könnte dabei helfen, wichtige Therapieentscheidungen zu treffen und die Überwachung der Therapie besser zu gestalten (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Auf diese prognostischen Variablen wird in Kapitel 2.3 noch genauer eingegangen.

## **2. Sekudentod**

Der Sekudentod ist eine bei Dobermännern mit DCM häufig auftretende Todesart (CALVERT, 1986; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

### **2.1. Definition des Sekudentodes**

Eine Synkope wird als ein Kollaps mit darauffolgender schneller Erholung definiert. Eine lange Synkope mit Verlust der kardiopulmonalen Funktion, welche allerdings ebenfalls von einer Erholung gefolgt wird, kann als abgebrochener Sekudentod aufgefasst werden. Wenn ein Individuum innerhalb von Sekunden oder Minuten während einer Synkope stirbt, wird dies als Sekudentod bezeichnet. Bei der Definition des Sekudentodes kommt es nicht darauf an, ob vor dem Tod bereits eine Herzkrankheit bekannt war oder nicht (CALVERT et al., 1996; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Der Sekudentod kann darüber hinaus auch als unerwarteter kardialer Tod, der mit oder ohne Symptome auftritt, beschrieben werden. Diese Symptome halten definitionsgemäß für weniger als eine Stunde an, bevor es zum Todeseintritt kommt (HOHNLOSER et al., 1984; CHUGH et al., 2008). ZIPES und Mitarbeiter (2006) legten den Sekudentod des Weiteren als einen Tod fest, der durch einen unerwarteten Kreislaufstillstand verursacht wird, welcher innerhalb einer Stunde durch kardiale Arrhythmien ausgelöst wird (ZIPES et al., 2006). Die häufig beschriebene zeitliche Definition des Sekudentodes führt zur Beeinflussung von epidemiologischen Daten. Somit sterben circa 13 % der adulten Menschen am Sekudentod, wenn der Tod innerhalb von einer Stunde nach Beginn von Symptomen erfolgt (KULLER et al., 1967; ZIPES et al., 2006). Bei Verwendung einer 24-Stunden-Definition handelt es sich

um 18 % der adulten Menschen, die am Sekudentod sterben (DE VREEDE-SWAGEMAKERS et al., 1997).

## **2.2. Elektrophysiologische Ursachen und Mechanismen**

In der Humanmedizin ist Kammerflimmern der häufigste Befund, der zum Zeitpunkt des Sekudentodes im EKG erhoben werden kann. Bisherige Studien konnten Kammerflimmern bei circa 75 bis 80 % der plötzlichen Todesfälle zum Zeitpunkt des Herzstillstandes beobachten. Die häufigste auslösende Ursache für das Kammerflimmern waren ventrikuläre Tachyarrhythmien. Bei circa 15 bis 20 % der plötzlichen Todesfälle wurden Bradyarrhythmien detektiert (HOHNLOSER et al., 1984; BAYES DE LUNA et al., 1989; ZIPES et al., 2006). Die tatsächliche Häufigkeit von Bradyarrhythmien, die zum Sekudentod führen, ist bisher jedoch noch nicht eindeutig bestimmt. Die Begründung hierfür liegt darin, dass ein Rhythmus, der ursprünglich als Kammerflimmern beginnt, in eine Asystolie übergegangen sein kann, sobald das EKG aufgezeichnet wird (ZIPES et al., 2006). Überdies wird aber auch vermutet, dass mittlerweile weniger Todesfälle als bisher angenommen aufgrund von Kammerflimmern eintreten und häufig auch Bradyarrhythmien als auslösende Ursache beteiligt sind. Zudem existieren Hypothesen über die Entstehung von Kammerflimmern durch den Einfluss signifikanter Bradykardien (COBB et al., 2002; ZIPES et al., 2006). Es ist dementsprechend schwierig, den genauen elektrophysiologischen Mechanismus, welcher für den Sekudentod ursächlich ist, festzustellen. Der Grund liegt in der Tatsache, dass der Vorgang multifaktoriell bedingt sein kann und ein Rhythmus über einen Mechanismus beginnen kann, der daraufhin aber über einen anderen Mechanismus fortgesetzt wird (ZIPES et al., 2006).

Da Hunde mit DCM häufig ventrikuläre Tachyarrhythmien aufweisen, wird angenommen, dass Kammerflimmern die wahrscheinlichste Ursache für den Sekudentod bei Hunden darstellt. Fallberichte über Hunde, die am Sekudentod gestorben sind und zu diesem Zeitpunkt mittels EKG überwacht wurden, scheinen diese Vermutung zu bestätigen. Beispielsweise beschrieben RUSH und KEENE (1989) den Sekudentod einer Dobermann-Hündin mit DCM. Zum Todeszeitpunkt zeigte sich im 24-Stunden-EKG zuerst eine schnelle VT, welche dann zunächst in Kammerflattern und letztendlich in Kammerflimmern überging. Ausgelöst wurde die VT bei dieser Hündin durch ein R-auf-T-Phänomen (RUSH & KEENE, 1989). Des Weiteren wurde anhand einer Untersuchung von 54 Dobermännern mit DCM

festgestellt, dass Dobermänner ein höheres Sekudentodrisiko haben, wenn sie im 24-Stunden-EKG Episoden von anhaltenden VT (länger als 30 Sekunden) aufweisen (CALVERT et al., 1997a). Andererseits berichteten CALVERT und Mitarbeiter (1996) ebenso von acht Dobermännern mit DCM, die einen abgebrochenen Sekudentod erlitten, der durch eine paradoxe Sinusbradykardie nach körperlicher Anstrengung ausgelöst wurde (CALVERT et al., 1996).

Auch supraventrikuläre Tachykardien mit schnellen ventrikulären Frequenzen können eine systemische Hypotension, Synkopen, myokardiales Versagen und letztendlich einen schnellen Tod verursachen. Der hierdurch ausgelöste Tod erfolgt jedoch nicht so plötzlich wie derjenige, der durch eine VT mit darauffolgendem Kammerflimmern oder durch eine Asystolie ausgelöst wird. Des Weiteren können supraventrikuläre Tachykardien durch erhöhte Katecholamin-Konzentrationen oder durch myokardiale Ischämien die Anfälligkeit für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen (MOISE, 1999).

### **2.3. Prognostische Variablen für den Sekudentod**

Die Möglichkeit der Vorhersage des Sekudentodes mittels prognostischer Variablen wird in der Human- und Tiermedizin kontrovers diskutiert. Wichtige Studien hierzu werden im Folgenden beschrieben.

#### **2.3.1. Prognostische Variablen in der Humanmedizin**

Beim Menschen treten circa 20 % aller Todesfälle plötzlich und unerwartet ein und werden vor allem durch Kammerflimmern oder Asystolie verursacht. Bei den meisten betroffenen Personen ist vor dem Sekudentod keine Herzkrankheit bekannt oder es besteht eine Herzkrankheit mit normaler oder nur leicht reduzierter Herzfunktion (DE VREEDE-SWAGEMAKERS et al., 1997; STECKER et al., 2006; WELLENS et al., 2014). Es sind bereits sehr viele Studien vorhanden, die verschiedene Variablen in Hinblick auf ihren prognostischen Wert untersucht haben. Zu diesen Variablen zählen z. B. epidemiologische Gegebenheiten, genetische Prädispositionen, EKG-Parameter, echokardiographische Messungen und Blut-Untersuchungen. Diese Variablen und ihre Vorhersagekraft werden kontrovers von verschiedenen Autoren diskutiert. In der humanmedizinischen Praxis wird derzeit zur Erkennung eines erhöhten Sekudentodrisikos deshalb lediglich eine einzige Variable herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine schwere linksventrikuläre systolische Dysfunktion, die durch die linksventrikuläre

Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt wird (BIGGER et al., 1984; GRIMM et al., 2003; STECKER et al., 2006; CHUGH et al., 2008; CHUGH, 2010). Die alleinige Beurteilung der LVEF ist für eine effektive Risikoeinschätzung jedoch nicht ausreichend, da viele Patienten, die am Sekudentod gestorben sind, keine systolische Dysfunktion aufwiesen (DE VREEDE-SWAGEMAKERS et al., 1997; STECKER et al., 2006). Aus diesem Grund werden aktuell zusätzliche Methoden zur Risikoeinschätzung untersucht. Hierzu gehören vor allem elektrophysiologische Untersuchungen (ZAMAN & KOVOOR, 2014), Signal-gemittelte EKG (GOMES et al., 2001), kardiale Magnetresonanztomographie (ZAMAN & KOVOOR, 2014) und die Messung der Konzentration von kardialen Biomarkern (BERGER et al., 2002; TAPANAINEN et al., 2004; GALANTE et al., 2008; KORNGOLD et al., 2009). Bisher gibt es zwar noch keine generellen Empfehlungen, welche Methoden verwendet werden sollen, allerdings halten manche Autoren eine Kombination aus kardialer Magnetresonanztomographie und elektrophysiologischen Untersuchungen für erfolgsversprechend (BELLO et al., 2005; SCHMIDT et al., 2007; ZAMAN & KOVOOR, 2014).

Die Magnetresonanztomographie stellt eine nichtinvasive Methode ohne Röntgenstrahlenbelastung dar, die die links- und rechtsventrikuläre Funktion des Herzens genau bestimmen kann sowie für die Humanmedizin wertvolle Informationen über Infarktgröße und Gewebecharakteristik des Infarktgebietes nach einem Myokardinfarkt bietet (ZAMAN & KOVOOR, 2014; PRIORI et al., 2015). Es wurde eine Beziehung zwischen der Quantität bestimmter peripherer Infarktgewebe, welche als Substrat für wiederkehrende Tachyarrhythmien angesehen werden, und der Induzierbarkeit von VT durch elektrophysiologische Untersuchungen festgestellt (SCHMIDT et al., 2007). Manche Autoren gehen aktuell sogar davon aus, dass die durch Magnetresonanztomographie gemessene Infarktgröße besser zur Risikobeurteilung für den Sekudentod geeignet ist als die Bestimmung der LVEF (BELLO et al., 2005). Des Weiteren ergab eine Metaanalyse von neun Studien bei Menschen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ebenfalls Hinweise für den Nutzen der Magnetresonanztomographie zur Beurteilung des Sekudentodrisikos. Eine späte Gadoliniumanreicherung war in diesen Studien mit einem höheren Risiko verbunden (PRIORI et al., 2015).

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen wird die Induzierbarkeit von VT durch ventrikuläre Stimuli getestet und somit das Risiko für rezidivierende VT und den Sekudentod erwogen. Diese Ergebnisse scheinen eine Rolle bei der Beurteilung des Sekudentodrisikos bei Menschen mit DCM zu spielen und werden außerdem bei der Beurteilung des Nutzens von implantierbaren Defibrillatoren herangezogen (PRIORI et al., 2015).

Für EKG-Variablen konnte bisher gezeigt werden, dass ein Potential zur Risikoeinschätzung besteht, dies jedoch immer noch eine große Herausforderung darstellt. Dies liegt vor allem daran, dass bisher hierzu nur kleine Studienpopulationen oder kurze Studiendauern existierten, unterschiedliche Populationen sowie unterschiedliche zugrunde liegende kardiale Krankheiten untersucht wurden und keine Kontinuität zwischen diesen Studien besteht (KATRITSIS et al., 2013). Bei verschiedenen Studien wurde z. B. über den prognostischen Wert von VT berichtet. MEINERTZ und Mitarbeiter vermuteten (1984), dass Patienten mit einer DCM, einer reduzierten LVEF und häufig auftretenden VT oder Couplets im 24-Stunden-EKG ein hohes Sekudentodrisiko haben (MEINERTZ et al., 1984). GRIMM und Mitarbeiter (2003) berechneten bei Patienten mit DCM, einer LVEF  $< 30\%$  und VT im 24-Stunden-EKG ein achtfach höheres Sekudentodrisiko als bei Patienten ohne VT und einer LVEF  $\geq 30\%$ . Statistisch signifikant war allerdings nur die LVEF (GRIMM et al., 2003). Des Weiteren beschrieben SINGH und Mitarbeiter (1998) ein häufigeres Vorkommen von VT bei Patienten im kongestiven Herzversagen sowie die Assoziation eines schlechteren Überlebens. Nach Abgleich mit anderen Variablen, insbesondere mit der LVEF, war das Auftreten von VT jedoch kein unabhängiger prognostischer Parameter für den Sekudentod (SINGH et al., 1998; KATRITSIS et al., 2012). Ebenso untersuchten bereits etwas ältere Studien die Aussagekraft von weiteren EKG-Parametern. Hierzu zählen beispielsweise das Auftreten von VES (CHIANG et al., 1969; BIGGER et al., 1984; UNVERFERTH et al., 1984), die Schlag-zu-Schlag-Frequenz von VES (BIGGER et al., 1982), das Vorhandensein von polymorphen VES (COSTANZO-NORDIN et al., 1985), das Auftreten von ventrikulären Couplets (SAVAGE et al., 1987; HOFMANN et al., 1988) und das Auftreten des R-auf-T-Phänomens (SMIRK & PALMER, 1960). Diese Parameter wurden jedoch auch schon 1985 kontrovers diskutiert (COSTANZO-NORDIN et al., 1985). Andere Autoren wiederum beschäftigten sich mit der vorhersagenden

Bedeutung von Synkopen. Sie vermuteten nach Auftreten von Synkopen ein erhöhtes Sekudentodrisiko bei Patienten im kongestiven Herzversagen (MIDDLEKAUFF et al., 1993).

### **2.3.2. Prognostische Variablen für Dobermänner mit dilatativer Kardiomyopathie**

Es sind bereits Untersuchungen zu prognostischen Variablen und Überlebenszeiten bei Dobermännern mit DCM vorhanden, jedoch ist der Vergleich der Daten verschiedener Studien schwierig. Meistens handelt es sich um Studien, die in ihrer Studienpopulation zusätzlich andere Rassen als Dobermänner enthalten oder/und eine sehr kleine Studienpopulation aufweisen. Es existieren sowohl retrospektiv als auch prospektiv angelegte Studien. Verschiedene Variablen wurden untersucht und es wurde unterschiedlich entschieden, ab wann eine Euthanasie durchgeführt werden sollte. Ferner wurde die Überlebenszeit in den meisten Studien häufig als die Zeit bis zu einem nachteiligen Ereignis festgelegt. Dieses nachteilige Ereignis wiederum wurde unterschiedlich definiert, z. B. als Tod durch kongestives Herzversagen, als Sekudentod oder als Euthanasie aufgrund von kongestivem Herzversagen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **2.3.2.1. Signalement**

Durch die Erhebung des Signalements können bereits erste Hinweise für die Prognose des Krankheitsverlaufes einer DCM gewonnen werden. Hierfür werden im Folgenden drei Beispiele aufgeführt: TIDHOLM und Mitarbeiter (1997) stellten bei Hunden verschiedener Rassen im kongestiven Herzversagen einen Zusammenhang zwischen dem Alter, in dem die klinischen Symptome auftreten, und dem Krankheitsverlauf fest. Je jünger ein Hund zum Zeitpunkt der ersten Symptome ist, desto schlechter ist die Prognose (TIDHOLM et al., 1997). CALVERT und Mitarbeiter (1997) berichteten, dass Dobermänner, die am Sekudentod sterben, jünger sind als Dobermänner, die am kongestiven Herzversagen sterben (CALVERT et al., 1997a). Hinsichtlich des Geschlechts wird für Hündinnen ein höheres Sekudentodrisiko vermutet, da sie häufiger am Sekudentod sterben als Rüden. Diese Vermutung basiert allerdings auf keiner veröffentlichten Studie (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).



### **2.3.2.2. Klinische Symptome und Dekompensation**

MONNET und Mitarbeiter (1995) beschrieben, dass es sich bei dem klinischen Befund „Gewichtverlust“ bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM um eine negativ prognostische Variable handelt (MONNET et al., 1995). Des Weiteren werden Synkopen als Risikofaktor für den Sekudentod angesehen: Dobermänner mit DCM, die eine erste Synkope überlebt haben und daraufhin keine Therapie erhalten, sterben meistens innerhalb der nächsten sechs Wochen an einer zweiten Synkope – ergo am Sekudentod (CALVERT et al., 1997a; RUSH, 1999; CALVERT & BROWN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Weitere klinische Untersuchungsbefunde, die als negative prognostische Variablen bei Hunden mit DCM beschrieben sind, sind das Auftreten von Dyspnoe, Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites und bilateralem Herzversagen (MONNET et al., 1995; CALVERT et al., 1997b; TIDHOLM et al., 1997; BORGARELLI et al., 2006; MARTIN et al., 2010). Speziell bei Dobermännern mit DCM im kongestiven Herzversagen wird von einem hohen Sekudentodrisiko ausgegangen: CALVERT und Mitarbeiter (1997) berichteten von 66 Dobermännern mit DCM und kongestivem Herzversagen. Der Sekudentod trat bei 20 % dieser Dobermänner innerhalb von zwei bis 26 Wochen nach Beginn der Kongestion ein (CALVERT et al., 1997b). Dieser Studie entsprechend beschrieb eine andere Untersuchung ebenfalls eine schlechte Prognose für Boxer-Hunde mit Arrhythmogener Rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) und kongestivem Herzversagen. Die ARVC stellt eine boxerspezifische Form der DCM dar und führt auch häufig zum Sekudentod. Synkopen hatten in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (MÖTSKÜLA et al., 2013).

### **2.3.2.3. Echokardiographie**

Es gibt bisher nur wenige Studien, die echokardiographische Parameter zur Vorhersage des Sekudentodes bei Dobermännern mit DCM untersucht haben. Eine aktuelle Studie, welche die Effektivität von Pimobendan zur Prävention von kongestivem Herzversagen oder Sekudentod bei Dobermännern mit präklinischer DCM untersuchte, konnte Hinweise dafür erlangen, dass es sich bei einem vergrößerten LVIDs um eine negativ prognostische Variable handelt. Hier wurde jedoch nicht speziell das Risiko für den Sekudentod untersucht, sondern kongestives Herzversagen ebenso als Endpunkt definiert. Des Weiteren wurden in die Studienpopulation ausschließlich Dobermänner eingeschlossen, die eine

echokardiographisch diagnostizierte DCM aufwiesen. Dobermänner mit DCM, die ausschließlich Arrhythmien aufwiesen, waren nicht Teil der Studienpopulation (SUMMERFIELD et al., 2012). Die Vermutung von SUMMERFIELD und Mitarbeitern (2012), dass es sich bei einem vergrößerten LVIDs um eine negativ prognostische Variable handelt, bestärkt bisherige Annahmen von Untersuchungen an verschiedenen Hunderassen mit DCM (MARTIN et al., 2010) und bei Boxern mit ARVC (MÖTSKÜLA et al., 2013).

Diese Ergebnisse unterstützend ist in der tiermedizinischen Literatur außerdem eine Korrespondenz des Schweregrades ventrikulärer Tachyarrhythmien mit dem Voranschreiten einer linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion beschrieben: Bei Dobermännern mit DCM wird von einer Assoziation zwischen potentiell letalen VT und einer mindestens moderaten echokardiographischen linksventrikulären Dysfunktion ausgegangen, welche z. B. als vergrößerter LVIDs erhoben werden kann (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & MEURS, 2009). CALVERT und MEURS (2009) beschrieben dementsprechend, dass erfahrungsgemäß letale VT mit folgenden vergrößerten echokardiographischen Dimensionen einhergehen: LVIDd > 50 mm und LVIDs > 45 mm (CALVERT & MEURS, 2009). Darüber hinaus konnten in zwei weiteren Studien mit Dobermännern, die am Sekudentod gestorben sind, ebenfalls abnormale echokardiographische Messwerte festgestellt werden (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Zusätzlich wurde auch gezeigt, dass die echokardiographischen Veränderungen bei Dobermännern, die am Sekudentod gestorben sind, weniger stark ausgeprägt waren als bei Dobermännern im kongestivem Herzversagen (CALVERT et al., 1997a).

BORGARELLI und Mitarbeiter (2006) publizierten, dass ein ESVI > 140 ml/m<sup>2</sup>, eine LVEF < 25 % sowie ein restriktives transmitrales Einflussprofil einen negativ prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM haben. Die Studienpopulation enthielt jedoch keine Dobermänner und die Überlebenszeit wurde definiert als Zeit von der Diagnose der DCM bis zum Tod des Hundes oder bis zum Studienende (BORGARELLI et al., 2006). Auch andere Autoren aus der Human- und Tiermedizin sehen einen prognostischen Wert in der Beurteilung des transmitralen Einflussprofils (GIANNUZZI et al., 1996; O'SULLIVAN et al., 2007). Diese Annahme konnte bisher jedoch aufgrund zu geringer Patientenzahlen noch nicht bewiesen werden: O'SULLIVAN und

Mitarbeiter (2007) untersuchten beispielsweise die prognostische Aussagekraft diastolischer echokardiographischer Parameter anhand einer Studienpopulation von 30 Dobermännern. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Dobermännern mit okkulten DCM eine kurze transmitrale `deceleration time` mit einer kürzeren Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen oder Sekudentod assoziiert ist. Allerdings muss beachtet werden, dass im Rahmen dieser Studie nur ein einziger Dobermann mit okkulten DCM am Sekudentod gestorben ist. Von zehn Dobermännern mit overt DCM starben hingegen vier Dobermänner am Sekudentod und es konnte ein Zusammenhang der Überlebenszeit mit dem Alter, LVIDd und LVIDs festgestellt werden (O'SULLIVAN et al., 2007).

#### **2.3.2.4. Elektrokardiogramm**

Bei Dobermännern mit DCM, die im 24-Stunden-EKG Episoden anhaltender (> 30 Sekunden) VT zeigen, wird ein erhöhtes Sekudentodrisiko vermutet (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & BROWN, 2004). Die Begründung hierfür liegt unter anderem in der Studie von CALVERT und Mitarbeitern (1997), in welcher 14 Dobermänner, die am Sekudentod gestorben waren, ventrikuläre Tachyarrhythmien aufwiesen. Bei zwölf dieser 14 Dobermänner wurden nicht anhaltende (< 30 Sekunden) VT nachgewiesen. Anhaltende VT wurden bei fünf der 14 Dobermänner festgestellt, worin eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Sekudentod bestand. Andere EKG-Parameter waren statistisch nicht signifikant. Die Autoren dieser Studie vermuteten, dass trotz dieser Ergebnisse nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine alleinige Holter-Beurteilung ausreichend ist, um Dobermänner mit einem hohen Sekudentodrisiko zu erkennen. Der Grund hierfür sind die Dobermänner, die nicht am Sekudentod gestorben waren, zum Teil aber ebenfalls eine sehr hohe Anzahl an VES oder nicht-anhaltenden VT aufwiesen. Außerdem wurde beschrieben, dass es Dobermänner gibt, die anhaltende VT entwickeln oder am Sekudentod sterben, obwohl ein 24-Stunden-EKG, welches initial durchgeführt wurde, keine anhaltenden VT enthielt. Diese Dobermänner hatten aber beispielsweise stattdessen zwischen 7000 bis 10000 VES in 24 Stunden und Episoden nicht-anhaltender VT (CALVERT et al., 1997a). In einer weiteren Studienpopulation, die 19 Dobermänner mit DCM umfasste, die Synkopen erlitten und ebenfalls am Sekudentod gestorben waren, konnten bei allen durchgeführten 24-Stunden-EKG Episoden mit VT aufgezeichnet werden (CALVERT & BROWN, 2004). Die

Ergebnisse dieser Studien bestätigend, fanden MÖTSKÜLA und Mitarbeiter (2013) heraus, dass das Vorhandensein von VT bei Boxer-Hunden mit ARVC als unabhängiger Parameter mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergeht (MÖTSKÜLA et al., 2013).

Weitere EKG-Parameter, über die in der Tiermedizin hinsichtlich Prognostik geforscht wird, sind das Auftreten und die Anzahl von VES. Bereits 1999 wurde für Patienten mit VES ein höheres Sekudentodrisiko als für Patienten mit SVES beschrieben (RUSH, 1999). Bei verschiedenen Hunderassen mit DCM stellt das Vorkommen von VES im EKG einen prognostischen Parameter für den Tod durch kongestives Herzversagen, Sekudentod oder den Tod durch Euthanasie aufgrund der DCM dar (MONNET et al., 1995; MARTIN et al., 2010). Speziell bei Dobermännern mit DCM ist beim Auftreten von Synkopen und einer darauffolgenden Detektion von vielen VES, einem veränderten Signal-gemittelten EKG und schnellen, anhaltenden VT von einem hohen Sekudentodrisiko auszugehen (CALVERT & BROWN, 2004). Außerdem besteht bei Dobermännern mit okkulten DCM eine Assoziation zwischen der Detektion von mindestens vier VES in einem drei Minuten lang dauernden EKG und einem höheren Risiko, am kongestiven Herzversagen oder Sekudentod zu sterben (SUMMERFIELD et al., 2012).

Des Weiteren besteht bei Dobermännern mit DCM und Veränderungen im Signal-gemittelten EKG ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit dem Sekudentodrisiko. Dobermänner mit Veränderungen im Signal-gemittelten EKG starben häufiger am Sekudentod als Dobermänner mit einem normalen Signal-gemittelten EKG. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Dobermänner, die nicht am Sekudentod gestorben sind, nach den Untersuchungen der Studie noch Veränderungen im Signal-gemittelten EKG entwickelt haben, da keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden (CALVERT et al., 1998). Bei diesen genannten Veränderungen handelt es sich um elektrische Signale mit niedriger Amplitude, die am Ende des QRS-Komplexes im EKG auftreten; so genannte `ventricular late potentials` (SIMSON et al., 1983; CALVERT et al., 1998). Diese Signale entstehen vermutlich durch fibrosierte Regionen des Herzmuskels, in denen die Reizleitung des Herzens verzögert ist. Durch diese Verzögerung könnten ventrikuläre Reentry-Tachyarrhythmien begünstigt werden und das Sekudentodrisiko damit erhöht werden (GARDNER et al., 1985; CALVERT et

al., 1998; PRIORI et al., 2015).

Vorhofflimmern wurde von manchen Autoren außerdem ebenfalls als negativ prognostische Variable ergründet (CALVERT et al., 1997b; MENAUT et al., 2005). CALVERT und Mitarbeiter (1997) beschrieben beispielsweise eine kürzere Überlebenszeit für Dobermänner mit DCM im kongestiven Herzversagen und Vorhofflimmern. In dieser Studie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss des Vorhofflimmerns speziell auf den Sekudentod nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1997b). Kontrovers hierzu angesehen werden kann eine Untersuchung bei Hunden mit dekompensierter DCM, bei welcher Vorhofflimmern und das Auftreten von VES im Kurzzeit-EKG mit keiner erhöhten Mortalität (Tod durch kongestives Herzversagen, Euthanasie aufgrund des Herzversagens oder Sekudentod) korrelierten (TIDHOLM et al., 1997).

#### **2.3.2.5. N- terminales B-Typ natriuretisches Peptid- und kardiales Troponin I-Konzentrationen**

Es wird angenommen, dass sich hinter der Konzentrationsbestimmung der kardialen Biomarker NT-proBNP und cTnI ein Potential zur Beurteilung des Sekudentodrisikos verbirgt.

Diese Vermutung basiert unter anderem auf einer Studie, die 18 Hunde mit DCM (darunter neun Dobermänner) untersuchte. Die Hunde, die innerhalb von 60 Tagen an kongestivem Herzversagen gestorben sind, wiesen höhere NT-proBNP-Konzentrationen auf als Hunde, die nicht in dieser Zeit gestorben sind (SCHOBER et al., 2011). Des Weiteren wurde in einer anderen Studie festgestellt, dass sieben von zehn Dobermännern, die am Sekudentod gestorben sind, innerhalb von sechs Monaten nach der Messung extrem erhöhter NT-proBNP-Konzentrationen starben. Alle zehn Dobermänner hatten eine NT-proBNP-Konzentration  $> 3000$  pmol/l (MOLZAHN & WESS, 2012). Für Dobermänner mit DCM und einer NT-proBNP-Konzentration  $< 900$  pmol/l konnte in einer anderen Studie eine signifikant längere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Dobermännern mit DCM und einer NT-proBNP-Konzentration  $> 900$  pmol/l festgestellt werden (1743 Tage versus 284 Tage). Todesursachen waren Tod durch kongestives Herzversagen, Euthanasie aufgrund dessen oder Sekudentod (SINGLETERY et al., 2012).

Bei Hunden mit einer Herzkrankheit und einer cTnI-Konzentration  $> 0,2$  ng/ml besteht eine kürzere mediane Überlebenszeit sowie ein dreifach höheres Todesrisiko als bei Hunden mit einer cTnI-Konzentration  $< 0,2$  ng/ml. Dieses Ergebnis stützt sich auf Untersuchungen von unterschiedlichen Hunderassen mit verschiedenen Herzkrankheiten (OYAMA & SISSON, 2004).

# III. PUBLIKATION

## Journal of Veterinary Internal Medicine



Open Access

J Vet Intern Med 2016;30:722–732

### Predictors of Sudden Cardiac Death in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy

L. Klüser, P.J. Holler, J. Simak, G. Tater, P. Smets, D. Rügamer, H. Küchenhoff, and G. Wess

**Background:** Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy (DCM) are at high risk of sudden cardiac death (SCD). Risk factors for SCD are poorly defined.

**Aim:** To assess cardiac biomarkers, Holter-ECG, echocardiographic variables and canine characteristics in a group of Doberman Pinschers with DCM dying of SCD and in a DCM control group to identify factors predicting SCD.

**Methods/Animals:** A longitudinal prospective study was performed in 95 Doberman Pinschers with DCM. Forty-one dogs died within 3 months after the last cardiac examination (SCD-group) and were compared to 54 Doberman Pinschers with DCM surviving 1 year after inclusion. Holter-ECG, echocardiography, measurement of N-terminal prohormone of brain-natriuretic peptide (NT-proBNP), and cardiac Troponin I (cTnI) concentrations were recorded for all dogs.

**Results:** Volume overload of the left ventricle (left ventricular end-diastolic volume (LVEDV/BSA) > 91.3 mL/m<sup>2</sup>) was the single best variable to predict SCD. The probability of SCD increases 8.5-fold (CI<sub>0.95</sub> = 0.8–35.3) for every 50 mL/m<sup>2</sup>-unit increment in LVEDV/BSA. Ejection fraction (EF), left ventricular end-systolic volume (LVESV/BSA) and NT-proBNP were highly correlated with LVEDV/BSA ( $r = -0.63, 0.96, 0.86$ , respectively). Generated conditional inference trees (CTREES) revealed that the presence of ventricular tachycardia (VT), increased concentration of cTnI, and the fastest rate (FR) of ventricular premature complexes (VPC) ≥260 beats per minute (bpm) are additional important variables to predict SCD.

**Conclusion:** Conditional inference trees provided in this study might be useful for risk assessment of SCD in Doberman Pinschers with DCM.

**Key words:** 24-hour ECG; Biomarker; cTnI; DCM; Doberman Cardiomyopathy; Echocardiography; Electrocardiography; NT-proBNP; Survival.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common cardiac disease of Doberman Pinschers.<sup>1–3</sup> Prognosis of DCM in Doberman Pinschers is consistently poor.<sup>4,5</sup> The progression of this disease can be divided into three stages.<sup>4</sup> Dogs in stage one exhibit no morphological changes and to date no clinical relevant instrument for diagnosis exists at this early stage. Stage two is the occult stage in which, from an owner's perspective, no clinical signs are apparent. This stage can be diagnosed using echocardiography, 24-hour ECG (Holter-ECG) and cardiac biomarkers.<sup>4,6–9</sup> Doberman Pinschers in this stage have either ventricular arrhythmias, systolic dysfunction with or without a secondary left ventricular volume overload, or both, and about one-third of the affected Doberman Pinschers die of sudden cardiac death (SCD).<sup>2,3,5,7,10</sup> Dogs reaching the third stage have congestive heart failure (CHF).<sup>4</sup> About one-third of these dogs also die of SCD.<sup>4,11</sup> SCD is

#### Abbreviations:

bpm	beats per minute
BSA	body surface area
CI	confidence interval
cTnI	cardiac Troponin I
CTREE	conditional inference tree
CHF	congestive heart failure
DCM	dilated cardiomyopathy
EF	ejection fraction
Holter-ECG	24-hour ECG
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVESV	left ventricular end-systolic volume
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain-natriuretic peptide
VIS	variable importance score
SCD	sudden cardiac death
SD	standard deviation
FR	fastest rate
VPC	ventricular premature complexes
VT	ventricular tachycardia

From the Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Munich, Germany (Klüser, Holler, Simak, Tater, Smets, Wess); and the Statistical Consulting Unit, LMU University, Munich, Germany (Rügamer, Küchenhoff).

Corresponding author: Gerhard Wess, DVM, DACVIM (Cardiology), DECVIM-CA (Cardiology and Internal Medicine), Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Veterinaerstr. 13, 80539 Munich, Germany; e-mail: gwess@lmu.de.

Submitted July 24, 2015; Revised January 24, 2016; Accepted March 8, 2016.

Copyright © 2016 The Authors. Journal of Veterinary Internal Medicine published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of the American College of Veterinary Internal Medicine.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

DOI: 10.1111/jvim.13941

presumed to be caused by ventricular tachycardia (VT) which leads to ventricular fibrillation and death.<sup>5,12,13</sup>

In human medicine, left ventricular dysfunction measured by ejection fraction (EF) ≤30% is the most important measurement used for risk stratification to identify patients at high risk of dying of SCD.<sup>14–16</sup> However, EF alone is insufficient to predict SCD, because many patients who die of SCD show no systolic dysfunction in the first place.<sup>16,17</sup> Hence, additional variables for risk evaluation are currently investigated, such as electrophysiology testing,<sup>18</sup> signal-averaged electrocardiography,<sup>19</sup> cardiac magnetic resonance imaging,<sup>18</sup> and measurement of cardiac biomarker concentrations.<sup>20,21</sup> Currently, there is no consensus or general recommendation which additional variables

should be used, but a combination of cardiac magnetic resonance imaging and electrophysiology testing appears to be promising in human medicine field. However, any of the above methods are still critically discussed, so that further studies are warranted.<sup>18</sup>

In Doberman Pinschers suffering from DCM, only a very limited amount of research has been devoted to evaluate prognostic factors that can be helpful to predict SCD. In Doberman Pinschers with DCM, VT is suspected to be a risk for SCD.<sup>5,6</sup> Ventricular late potentials, detected by signal-averaged electrocardiography, are also presumed to have prognostic value.<sup>22</sup> Furthermore, anecdotally SCD is often associated with enlarged heart dimensions.<sup>10</sup>

Despite these findings, no clear framework of prognostic factors has been presented that could help to predict the probability of SCD in Doberman Pinschers. Identifying prognostic factors for SCD could help defining which patient might benefit most from antiarrhythmic or other treatment options. This might help to prevent unnecessary treatment, as many antiarrhythmic drugs are known to have either adverse effects or being pro-arrhythmogenic.<sup>23,24</sup>

Therefore, the main goal of this study was to evaluate several echocardiographic and Holter-ECG variables, canine characteristics as well as cardiac Troponin I (cTnI) and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations as possible predictors of SCD in Doberman Pinschers. Secondary objectives were to provide conditional inference trees (CTREES) including several variables for clinicians to estimate the risk of SCD. The authors of this study hypothesized that the evaluation of Holter-ECG, echocardiographic variables as well as the measurement of NT-proBNP and cTnI concentrations would yield single variables, or pairs of variables, with significant prognostic value for assessing the probability of SCD of Doberman Pinschers suffering from DCM.

## Materials and Methods

### Animals

Ninety-five privately owned purebred Doberman Pinschers suffering from occult or clinically overt DCM that were examined at the Cardiology Department of the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich between March 3, 2005 and February 28, 2014 for screening or treatment of DCM, were included. These dogs were selected from a larger cohort of Doberman Pinschers participating in a continuing prospective longitudinal study. Dogs were selected in accordance with inclusion and exclusion criteria as described below. This study complies with the regulations of the German Animal Welfare Act and owners provided written consent to participate in that study.

### Inclusion criteria

Doberman Pinschers diagnosed with occult or clinically overt DCM and without clinical signs of another cardiac or systemic diseases were selected from the continuing prospective longitudinal study. Diagnosis of DCM was based on Holter-ECG, echocardiographic criteria, or both. Each dog was brought in for regular

follow-up examinations every 3–6 months. Dogs that had their last examination no longer than 3 months before SCD were included in the SCD-group and data from this last cardiac examination was used for statistical analysis. SCD was defined as cause of death when (1) death was sudden and instantaneous as the result of an unexpected collapse without evidence of dyspnea; or when (2) death occurred during sleep and no evidence of prior dyspnea was seen.<sup>5</sup> Doberman Pinschers diagnosed with occult or clinically overt DCM surviving longer than 1 year post diagnosis were included in the control group. To identify suitable dogs, we queried our database for Doberman Pinschers that had survived more than 1 year after being diagnosed with DCM and for which a series of examinations was available. Hence, for statistical analysis, the data record from approximately 1 year before the most recent examination was selected to assure the stated time frame of greater than 1 year could be abided to. If Doberman Pinschers of the control group subsequently died after a period greater than 1 year, dogs remained in the control group nonetheless.

### Exclusion criteria

Doberman Pinschers dying of SCD more than 3 months after their last examination were excluded from this study. Doberman Pinschers that died of other causes than SCD within 1 year after being diagnosed with DCM or were diagnosed with significant systemic diseases, congenital or acquired heart diseases other than DCM, were excluded too.

### Examinations

Baseline clinical history was gathered with special attention to observed syncope or collapse episodes as well as signs of CHF. Information about sex, age, body weight, medication, and known systemic diseases were obtained. A complete general clinical examination, echocardiography, Holter-ECG, and measurement of plasma NT-proBNP-, serum cTnI-, urea-, and creatinine concentrations were performed. Complete blood count analyses and chemistry screens were not routinely undertaken. However, further blood examination was conducted when the result of the general clinical examination was abnormal. In case of clinical signs of CHF X-ray examinations were undertaken.

### Echocardiography

Echocardiography was performed and assessed by cardiology residents or diplomates (GW, JS, PH, GT, PS) in right and left lateral recumbency on unsedated dogs using a 2.0/3.5 MHz transducer<sup>a</sup> according to official recommendations.<sup>25</sup> Applying Simpson's method of disc, left ventricular end-systolic volume (LVESV) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were measured and values were normalized to body surface area (BSA). LVESV/BSA > 55 mL/m<sup>2</sup>, LVEDV/BSA > 95 mL/m<sup>2</sup>, or both were considered to be indicative of DCM.<sup>26</sup> M-mode measurements were performed, too. As Simpson's method of disc is superior to M-mode, those measurements were used for statistical analyses.<sup>26</sup>

### Holter-ECG

Holter-ECG devices were attached to Doberman Pinschers for 24 hours. Over the course of the study, three Holter-ECG analysis systems<sup>b,c,d</sup> were used. Manual adjustments and accuracy verification of the arrhythmias recognized by the software were performed by veterinarians of the Cardiology Department with comprehensive experience in Holter analysis and supervision of a cardiology diplomate (GW). Table S1 illustrates the 26 Holter-ECG variables



that were used for statistical analysis. Diagnosis of DCM with Holter-ECG was considered when (1) >100 ventricular premature complexes (VPC) within 24 hours; or (2) >50 VPC/24 hours diagnosed in two examinations within 12 months; or (3) ventricular couplet, triplet or VT were detected.<sup>5,6,27</sup> Presence of >3 consecutive VPC and instantaneous ventricular rate during occurrence of these VPC >160 beats per minute (bpm) were criteria for VT.

#### *Blood sampling and analysis*

Frozen plasma (−70°C) was used to determine NT-proBNP concentrations<sup>e</sup> in batches as described previously<sup>9</sup> and serum to determine cTnI concentrations<sup>f</sup> (immediately—not in batched analyses). Both analyses were conducted by an external laboratory.<sup>g</sup> Urea and creatinine concentrations were measured in-house.<sup>h</sup> Concentrations of NT-proBNP and cTnI were only used for further statistical analysis, if urea and creatinine concentrations were within normal limits to avoid falsely increased values of NT-proBNP and cTnI.

#### *Cardiac treatment*

Dogs with systolic dysfunction were treated with pimobendan<sup>i</sup> and dogs with CHF received furosemide<sup>j</sup> in addition. Sotalol hydrochloride,<sup>k</sup> amiodarone hydrochloride,<sup>l</sup> mexiletine,<sup>m</sup> metildigoxin,<sup>n</sup> carvedilol,<sup>o</sup> and ramipril<sup>p</sup> were administered to dogs with several malignancy criteria in the Holter-ECG, such as having couplets, triplets, or VT.

#### *Statistical Analysis*

Statistical analyses were performed using commercially available statistics software programs.<sup>q,r</sup> For all statistical evaluations, a probability of  $P < .05$  was regarded as statistically significant. Continuous variables were depicted descriptively as median (interquartile range) for non-normally distributed variables or mean ( $\pm$ standard deviation (SD)) for normally distributed variables. With categorical data the frequency of occurrence was determined. A CTREE was built to illustrate the association of prognostic factors and SCD in a non-parametric manner.<sup>28</sup> All displayed p-values are Bonferroni-corrected. Random Forest method was used to create variable importance scores (VIS) for all analyzed variables. The VIS were established to determine the importance of variables more precisely.<sup>28</sup> This method of evaluation randomly generated 10,000 CTREES from the original data, each constructed on a certain randomization of variables and data points. A Bravais-Pearson correlation coefficient was then calculated to detect correlations between the identified metric variables with a high VIS. To estimate the influence of measured variables on SCD a multiple logistic regression model was used. To ensure stability of logistic regression estimates, the number of covariates had to be limited with respect to the number of observations. Therefore, the model size was restricted to six covariates, which were selected on the basis of VIS, correlation between the variables, and expert opinion (GW). Thereafter, a coefficient plot was generated that contained variables with (1) a high VIS but without statistical significance in the regression analysis or with (2)

statistical significance in the regression analysis. The result is depicted as hazard ratio with 95% confidence interval (CI). Although confidence intervals (CIs) provided by the logistic regression do not account for uncertainty of the proceeding model selection procedure and are thus not based on correct theoretical limits, the intervals can be used to access a measure of variability for calculated regression estimates. In line with the definition of statistical significance based on CIs, a particular importance is given by the variables, for which the corresponding CI does not cover the value zero. The whole statistical evaluation was then repeated after excluding all Doberman Pinschers with CHF.

### **Results**

#### *Animals*

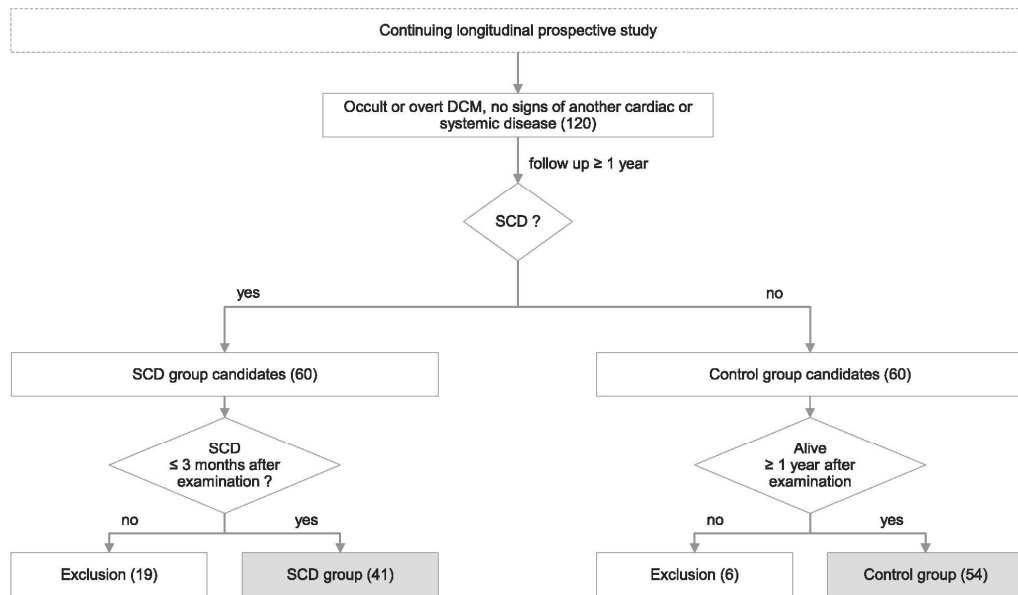
Overall, 120 Doberman Pinschers in the occult ( $n = 103$ ) or overt ( $n = 17$ ) stage of DCM were examined. Nineteen Doberman Pinschers experiencing SCD more than 3 months after the last examination and six dogs that died within 12 months not due to SCD after the cardiac examination were excluded (Fig 1). Ninety-five Doberman Pinschers (39 female and 56 male, mean age  $7.4 \pm 2.2$  years, mean body weight  $36.7 \pm 5.3$  kg) were included. Forty-one Doberman Pinschers (9 female, 32 male, mean age at the last examination  $7.6 \pm 2.1$  (minimum 3.4, maximum 12.5) years, mean body weight  $36.8 \pm 4.7$  kg) died of SCD within 3 months after the last examination (SCD-group). Fifty-four Doberman Pinschers (30 female, 24 male,  $7.3 \pm 2.2$  years,  $36.7 \pm 5.7$  kg) survived the end of the follow-up period (control group). Group allocation is depicted in Fig 1.

#### *CHF and syncope events*

At the time of the last cardiac examination 14/41 (34%) Doberman Pinschers that experienced SCD were diagnosed with CHF. All dogs with CHF were treated with furosemide and were showing no signs of CHF. None of the dogs in the control group was diagnosed with CHF at the time of the cardiac examination. According to the history, 7/95 (7%) dogs (4 cases in SCD-group, 3 cases in control group) showed a syncope before the cardiac examination.

#### *Medical treatment*

By the time of the cardiac examination 66/95 (70%) Doberman Pinschers had already received medical treatment. After the cardiac examination additional 19/95 (20%) Doberman Pinschers were started on medical treatment. Accordingly, 85/95 (90%) Doberman Pinschers were treated with cardiac medication after the cardiac examination (Table 1). Antiarrhythmic drugs were only prescribed if several malignancy criteria were fulfilled, such as having >50 couplets, triplets, VT, or a fastest instantaneous rate (FR) of VPC >280 bpm.



**Fig 1.** Flowchart to demonstrate the group allocation. Forty-one Doberman Pinschers with DCM that died within 3 months after their last cardiac examination of SCD (SCD-group) were compared to 54 Doberman Pinschers with DCM surviving 1 year after their cardiac examination (control group). DCM, dilated cardiomyopathy; SCD, sudden cardiac death.

**Table 1.** Cardiac medication that Doberman Pinschers received by the time of SCD (SCD-group) or after their last cardiac examination (control group), respectively. SCD, sudden cardiac death.

	n (%)	
	Control group	SCD-group
Cardiac medication	47 (87)	38 (93)
Antiarrhythmics	25 (46)	27 (66)
Sotalol Hydrochloride	15 (28)	15 (37)
Amiodarone Hydrochloride	8 (15)	8 (20)
Carvedilol	1 (2)	1 (2)
Metildigoxin	1 (2)	2 (5)
Mexiletine	0 (0)	1 (2)
Pimobendan	25 (46)	34 (83)
Ramipril	29 (54)	29 (71)
Furosemide	0 (0)	14 (34)

#### Examinations and conditional inference trees

Results of echocardiographic measurements and 26 elected Holter-ECG variables for the SCD- and control group are shown, respectively, in Table 2 and in Table S2. The following mean ( $\pm$ SD) and median [interquartile range] concentrations of NT-proBNP and cTnI were detected: NT-proBNP (pmol/L): SCD-group ( $n = 35$ ): 4,165 ( $\pm$ 3,070) and 3,030 [2,196–5,550]; control group ( $n = 29$ ): 1,149 ( $\pm$ 906) and 901 [430–1,712]. Cardiac Troponin I (ng/mL): SCD-group ( $n = 20$ ): 0.722 ( $\pm$ 0.487) and 0.521 [0.397–0.864]; control group

( $n = 41$ ): 0.286 ( $\pm$ 0.227) and 0.268 [0.010–0.472]. Because of a mild increase in urea and creatinine concentrations in four dogs, NT-proBNP and cTnI concentrations from these dogs were not considered for statistical analysis. Over the course of the study, these dogs did not develop any clinical signs or worsening of kidney function. Furthermore, 11 dogs (SCD-group:  $n = 7$ ; control group:  $n = 4$ ) of this study had stabilized hypothyroidism and received optimal medical treatment for this reason.

For CTREE computations, the following variables were considered: all Holter-ECG variables, echocardiographic values (LVEDV/BSA, LVESV/BSA, EF, LA/Ao), concentrations of NT-proBNP and cTnI, sex, age, body weight, and information about CHF, syncope, and administered medication. CTREES detected the following variables having prognostic value for predicting SCD: LVEDV/BSA, cTnI concentration, incidence of VT, antiarrhythmic treatment yes/no, and FR of all VPC. The term “FR of all VPC” refers to the highest FR from all detected forms of VPC (regardless of single VPC, couplet, triplet, or VT).

Selected variables found to be significant in predicting SCD are depicted in Fig 2a and b (CTREE A and B). In dogs with cardiac enlargement (LVEDV/BSA  $> 91.3$  mL/m<sup>2</sup>;  $P < .001$ ) analysis determined that FR of all VPC  $> 260$  bpm ( $P = .011$ ) was the best predictor of SCD, as 82% (28/34) of the dogs with FR of all VPC  $> 260$  bpm died of SCD within 3 months (Fig 2a). According to our antiarrhythmic treatment

**Table 2.** Echocardiographic values of SCD- and control group. Data of the SCD-group are from the examination after that the dog died of SCD (within 3 month). Data of the control group presented are from the examination after which the dog was still alive at least 1 year.

	Control group		SCD-group	
	Mean (±SD)	Range	Mean (±SD)	Range
LVEDV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	91.4 (22.5)	56.9–143.3	137.3 (44.3)	70.1–264.5
LVESV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	53.0 (20.3)	25.6–136.4	94.1 (44.8)	30.5–202.9
LA/Ao	1.40 (0.17)	1.04–1.70	1.66 (0.49)	1.11–2.75
EF (%)	43 (10)	5–61	34 (12)	6–57

EF, ejection fraction; LVEDV/BSA and LVESV/BSA, left ventricular end-diastolic and end-systolic volume normalized to body surface area; LA/Ao, short-axis ratio of diastolic left atrial diameter to aortic root diameter; SCD, sudden cardiac death; SD, standard deviation.

regimen, dogs with incidence of VT and dogs with FR of all VPC >280 bpm received antiarrhythmic treatment, if necessary. Accordingly, Doberman Pinschers with a higher presumed SCD risk received antiarrhythmic treatment and precisely those (88% (7/8)) dogs died of SCD more frequently than Doberman Pinschers where a lower SCD risk was presumed and which had not received antiarrhythmic treatment (18% (3/17)). However, CTREE analysis did not identify more prognostic variables for those dogs.

Figure 2b shows variables and cut-off values predicting SCD when dogs with CHF (n = 14) are excluded from statistical analysis. Dogs with cardiac enlargement (LVEDV/BSA > 91.3 mL/m<sup>2</sup>) and cTnI (P = .019) >0.34 ng/mL died of SCD with a probability of 72% (23/32). Dogs presented with LVEDV/BSA > 91.3 mL/m<sup>2</sup> and cTnI ≤ 0.34 ng/mL died of SCD with a probability of 8% (1/13). Dogs with DCM but normal cardiac size (LVEDV/BSA ≤ 91.3 mL/m<sup>2</sup>), and with incidence of VT (P = .035) in the Holter-ECG, died of SCD with a probability of 33% (3/9). In all dogs with VT, VT did occur intermittently.

#### Random forest variable importance score

After randomly generating 10,000 CTREES from the original data, the following variables with the highest VIS could be determined by the Random Forest method: LVEDV/BSA (VIS = 0.0276), LVESV/BSA (VIS = 0.0257), and NT-proBNP (VIS = 0.0209) (Fig 3a). Figure 3b depicts the VIS for the SCD-group after excluding Doberman Pinschers with CHF.

#### Multiple logistic regression analysis

The Bravais-Pearson correlation test revealed strong correlations between the following variables: LVEDV/BSA, LVESV/BSA, EF, LA/Ao, and NT-proBNP concentration. LVEDV/BSA was representatively used for

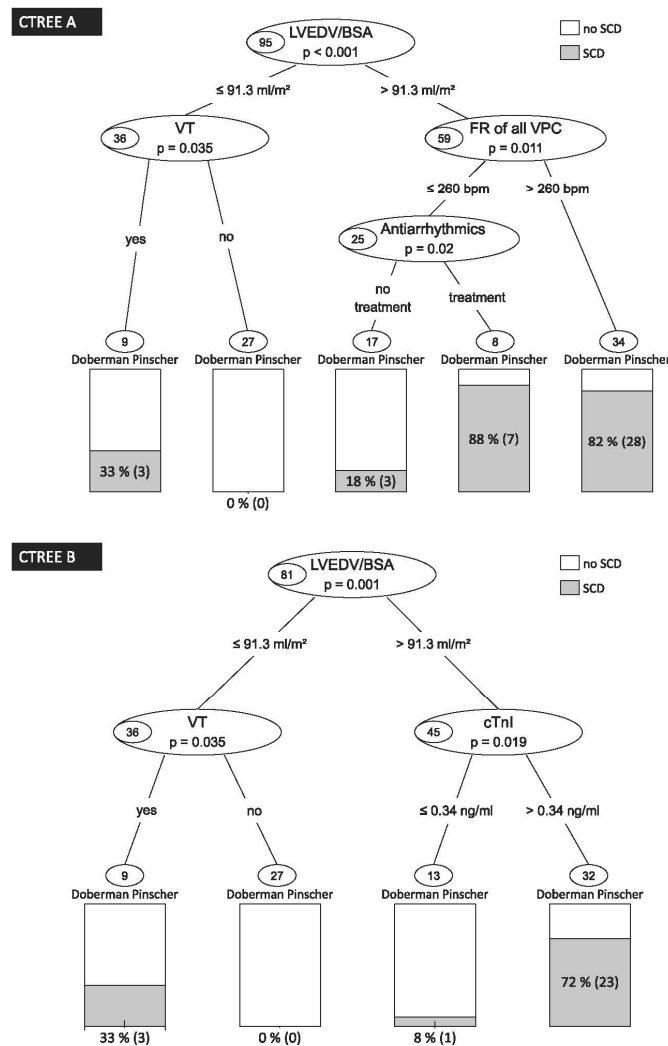
the regression analysis as this variable has the highest predictive value judging by the VIS. VIS and expert opinion (GW) constituted further criteria for selecting variables with expert opinion (GW) being based on relevant veterinary literature<sup>5,10,23</sup> and on personal experience. The following variables were selected for regression analysis: LVEDV/BSA, incidence of triplets, incidence of VT, FR of all VPC, sex, and total number of VPC. The statistical evaluation revealed LVEDV/BSA as the sole statistically significant variable for identifying Doberman Pinschers suffering from DCM that are at high risk of SCD. LVEDV/BSA showed statistical significance in both evaluated groups (SCD-group: P = .00079, SCD-group without CHF: P = .0024) (Table S3). In addition, the multiple logistic regression analysis was conducted using NT-proBNP concentration as the representative variable. In this context, the statistical analysis calculated NT-proBNP concentration as the sole statistically significant variable (SCD-group: P = .00439, SCD-group without CHF: P = .00472).

A coefficient plot depicting the multiplier effect of different variables on SCD risk and the effect of incremental modifications of continuous variables is seen in Fig 4 and the exact values of the variables are shown in Table S4. Altering LVEDV/BSA by 50 mL/m<sup>2</sup> increased SCD risk 8.5-fold (CI<sub>0.95</sub> = 2.8–35.3). Interestingly, several variables showed a clear tendency toward an increased SCD risk but were not found to be statistically significant (eg, accelerating “FR of all VPC” by 80 bpm increased SCD risk 2.0-fold (CI<sub>0.95</sub> = 0.7–6.7)). A coefficient plot that was calculated after exclusion of decompen- sated Doberman Pinschers shows similar results.

#### Discussion

This prospective study examined several variables with the potential to predict SCD in Doberman Pinschers suffering from DCM. A single variable, LVEDV/BSA, was found to be statistically significant in predicting SCD in this population of dogs. Distinguishing from other studies this current study draws on a greater population of Doberman Pinschers with DCM (both in the SCD- and control group) and comprises a high number of analyzed variables. A special statistical software<sup>7</sup> calculated CTREES using all available variables, combined them in various ways, and provided cut-off values for the chosen variables. These cut-off values were calculated autonomously by the software and were not predetermined. These CTREES might be very useful for clinicians to assess the risk of SCD. Several other authors also investigated the predictive value of different variables for assessing the SCD risk of Doberman Pinschers suffering from DCM. However, most of the previously existing studies determined a combination of CHF and SCD as terminal point, drew on a rather small population, did not compile cut-off values, or the control group was not based on Doberman Pinschers with DCM.<sup>5,7,11,29,30</sup>

LVEDV/BSA was identified as the best statistically significant variable for assessing SCD risk where every 50 mL/m<sup>2</sup> increment increases SCD risk 8.5-fold (CI<sub>0.95</sub> = 2.8–35.3). In accordance with this finding,

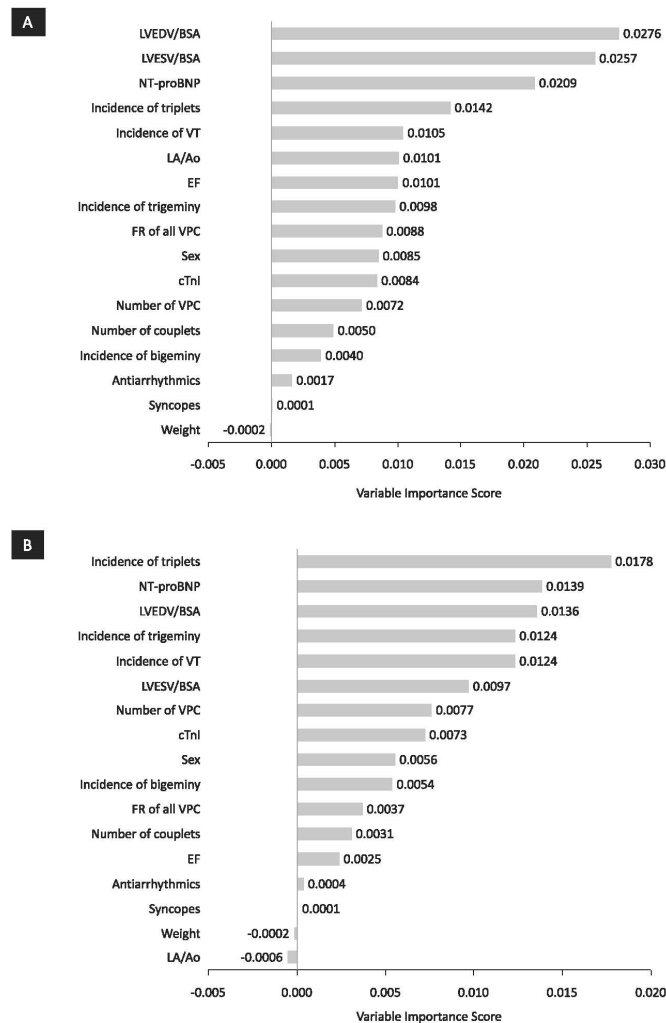


**Fig 2.** Conditional inference trees to demonstrate the relationship of prognostic factors and SCD in a nonparametric manner. (A) shows variables and cut-off values based on which Doberman Pinschers that died of SCD within 3 months after cardiac examination could be determined. (B) illustrates the CTREE for Doberman Pinschers after exclusion of decompensated dogs. CTnI, cardiac Troponin I; CTREE, conditional inference tree; FR, fastest rate; LVEDV/BSA, left ventricular end-diastolic volume/body surface area; SCD, sudden cardiac death; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia.

other studies similarly reported that Doberman Pinschers with DCM that died of SCD or CHF had enlarged hearts.<sup>5,29</sup> A recent study showed that treatment of Doberman Pinschers in the occult stage of DCM with pimobendan delayed the occurrence of CHF or SCD by 9 months.<sup>30</sup> The effect on SCD may be explained by the fact that pimobendan reduces cardiac size, although this assumption warrants further examination.<sup>30</sup> LVEDV/BSA > 91.3 mL/m<sup>2</sup> was statistically suggested as a cut-off value for identifying Doberman Pinschers at high

risk of dying of SCD. This cut-off value is very similar to the previously published upper cut-off value of Simpson's method of disc for Doberman Pinschers to diagnose DCM.<sup>26</sup>

Due to the strong correlation between the variables LVEDV/BSA, LVESV/BSA, LA/Ao, EF, and NT-proBNP, only one of these variables was considered for the multiple logistic regression analysis. LVEDV/BSA was selected for this purpose, but can be regarded representative of the other strongly correlated variables in

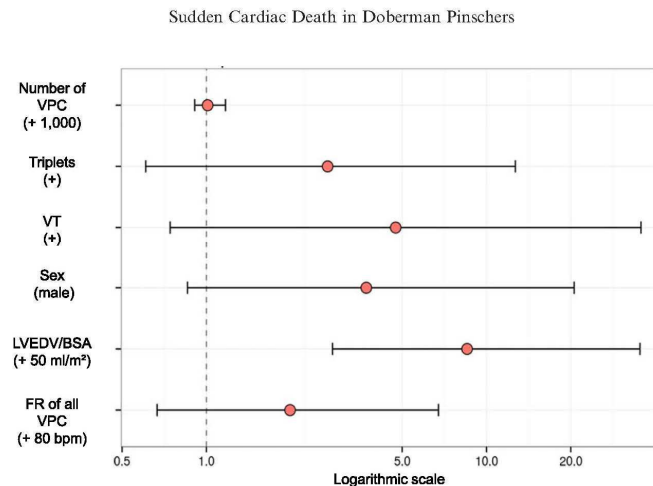


**Fig 3.** Random Forest Variable Importance Score for all analyzed variables. (A) shows the VIS for Doberman Pinschers with DCM that died within 3 months after their last cardiac examination of SCD (SCD-group). (B) shows the VIS for the SCD-group after excluding Doberman Pinschers with CHF. CHF, congestive heart failure; CTnI, cardiac Troponin I; EF, ejection fraction; FR, fastest rate; LA/Ao, short-axis ratio of diastolic left atrial diameter to aortic root diameter; LVEDV/BSA, left ventricular end-diastolic volume/body surface area; LVESV/BSA, left ventricular end-systolic volume/body surface area; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain-natriuretic peptide; SCD, sudden cardiac death; VIS, variable importance score; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia.

the context of this study. For this reason, the term “enlarged heart” is used below referring to all five variables. In human medicine, severe left ventricular systolic dysfunction—recognized by measuring EF—represents the core variable for assessing SCD risk.<sup>14–16</sup> This further confirms the findings of our study that an enlarged heart can be used as prognostic variable for assessing SCD risk. EF was also included in the CTREE- and Random Forest VIS method, but LVEDV/BSA was actually superior to EF in predicting SCD and was

therefore selected for regression analysis. NT-proBNP concentration has a high predictive value but was not considered for further analysis because of its strong correlation with LVEDV/BSA as well. However, measurement of NT-proBNP concentration could be a suitable alternative when echocardiography is not available, as it can predict cardiac enlargement.<sup>9,31</sup>

Sudden cardiac death risk for Doberman Pinschers with normal cardiac size ( $\text{LVEDV/BSA} \leq 91.3 \text{ mL/m}^2$ ), but with ventricular arrhythmias, can be assessed using



**Fig 4.** Coefficient plot to illustrate the multiplier effect of different variables on SCD risk (hazard ratio with 95% confidence interval). Displayed variables are 50 mL/m<sup>2</sup>—unit increment in LVEDV/BSA, and variables that showed a high VIS but had no statistical significance in regression analysis: an alteration of 1,000 VPC in the total number of VPC, an increase of 80 bpm in FR of all VPC; incidence of triplets; incidence of VT; and male sex. Bpm, beats per minute; FR, fastest rate; LVEDV/BSA, left ventricular end-diastolic volume/body surface area; SCD, sudden cardiac death; VIS, variable importance score; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia.

Holter-ECG evaluation. In our study population Doberman Pinschers with DCM, but normal cardiac size and with VT in the Holter-ECG carry a higher risk of dying of SCD. For those dogs, evaluating FR of all VPC could further improve SCD risk assessment (Fig 4). Existing presumptions of other authors, that sustained VT can be used to identify Doberman Pinschers at high risk of dying of SCD, could thus be confirmed.<sup>5,12,29</sup> It must be pointed out though, that no distinction between sustained and nonsustained VT was made in the scope of this study. In human medicine, several authors also act on the assumption that SCD risk can be assessed by means of evaluating nonsustained VT in combination with EF, which corroborates our findings.<sup>15,32</sup> Furthermore, a randomized trial showed that human patients with non-sustained VT, low EF, and inducible VT, benefited from an implantable cardioverter defibrillator.<sup>33</sup>

Doberman Pinschers with DCM and cardiac enlargement can also have ventricular arrhythmias at the same time. Additional measurement of FR of all VPC in the Holter-ECG could improve SCD risk assessment for such dogs. Presumptions exist that certain arrhythmias could be electrically unstable and that rapid arrhythmias increase the risk of developing ventricular fibrillation.<sup>34</sup> For this reason, some authors recommend antiarrhythmic treatment for Doberman Pinschers when diagnosing arrhythmias characterized by a high ventricular rate.<sup>10,23</sup>

The total number of VPC was found statistically not significant in risk assessment for SCD and furthermore showed no tendency in either direction when being altered by 1,000 VPC (Fig 4). This could lead to the assumption that the total number of VPC does not influence SCD risk. Our findings thus contradict the presumption of various authors that a high number of VPC represents a malignancy criterion and that

antiarrhythmic treatment should be commenced upon occurrence of a critical number of VPC.<sup>10,23</sup>

According to CTREE A (Fig 2a), Doberman Pinschers of this study population that received antiarrhythmic treatment were at higher risk of dying of SCD than Doberman Pinschers not receiving antiarrhythmic treatment. This result could be interpreted as antiarrhythmic treatment being actually harmful to the patient. However, according to our antiarrhythmic treatment regimen described above, these observations could suggest that Doberman Pinschers that had received antiarrhythmic treatment died of SCD due to malignant arrhythmias and not because they had received antiarrhythmic treatment. But further studies are required to evaluate these presumptions. Other studies draw similar conclusions; namely that dogs suffering from arrhythmias are at higher risk of dying of SCD.<sup>5,12,29</sup> Furthermore, some authors report about retarded SCD<sup>29</sup> or reductions in severity of arrhythmia<sup>35</sup> for dogs that received antiarrhythmic treatment. It could also be argued that antiarrhythmic drugs are potentially pro-arrhythmogenic and therefore increased the SCD risk, as in human medicine. For example, the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) was a groundbreaking, double-blind, randomized study which demonstrated that suppression of ectopy and nonsustained VT after myocardial infarction with antiarrhythmic drug treatment (Vaughan Williams classification type 1c) increased mortality in this population.<sup>36</sup> However, Doberman Pinschers with malignant arrhythmias not receiving antiarrhythmic treatment had shorter median survival times compared to Doberman Pinschers receiving treatment.<sup>29</sup> Therefore, our interpretation of the fact that Doberman Pinschers receiving antiarrhythmic drugs were at a higher risk of dying of SCD was more likely to be influenced by the preselection of

dogs with more malignant arrhythmias to receive treatment.

Another interesting result of this study is that cTnI concentrations are useful for risk assessment of SCD in Doberman Pinschers with an enlarged heart. This result corresponds with previous studies reporting cTnI concentration measurement as a useful additional test to Holter-ECG and echocardiography.<sup>8</sup> Some authors recommend measuring cardiac biomarkers in humans for SCD risk assessment, because high cardiac biomarker concentrations were found to predict SCD in their studies populations.<sup>20,21</sup>

Conditional inference trees are constructed in a greedy manner, which means that the statistical software picks the most important variable for each step. Variables that have a high correlation and thus provide similar information are therefore not showing up in the CTREES, as adding another nodal point would not result in additional information. The Random Forest method for calculation of the VIS overcomes this limitation being based on 10,000 CTREES, each constructed on a certain randomization of variables and data points. As an enlarged heart is the most important predictor of SCD in our study, the echocardiographic variables LVEDV/BSA, LVESV/BSA, EF, and NT-proBNP also have a high VIS. Although the CTREES selected VT and FR of all VPC as the most important arrhythmia variables, triplets, and trigeminy also have a considerably high VIS. For couplets and triplets, malignancy criteria are reported in the literature<sup>6</sup>, whereas in the author's best knowledge presence of trigeminy was not reported as a potential predictor in the veterinary literature. In human patients with frequent VT also VPC, particularly numerous bigeminy and trigeminy, have been reported<sup>37</sup> and thus incidence of trigeminy is considered as an indicator for occurrence of malignant VT.

Evaluation of VIS found male sex as higher risk for SCD. Reports of increased SCD occurrence in male versus female Doberman Pinschers are also found in veterinary literature.<sup>5</sup> The VIS for "male sex" could be attributed to the fact that male dogs develop earlier and more often the classical DCM type with echocardiographic detectable changes of cardiac enlargement<sup>1</sup> and therefore higher risk for SCD.

### Limitations

There are several limitations, which could have influenced the results of this study. The assignment of patients to the SCD-group or of having previously a syncope, was based on potentially subjective information provided by the canine owners. Complete blood examination was not performed in every dog and therefore systemic diseases and following potential influences on our study results cannot be entirely excluded. In addition, it has to be stated that the results of CTREES should not be overestimated as the CTREES specifically account for our study population due to the high variance of tree-based algorithms. Other populations could result in different CTREES. However, since our study included a large number of Doberman Pinschers dying

of SCD, the computed CTREES are most likely valid for risk assessment also in other Doberman Pinschers populations. Another limitation is the lack of a full cardiac examination, including Holter-ECG, of all dogs at the exact day of SCD. Only dogs that had died within 3 months after the last examination were included in the SCD-group to retain a comparatively large population and at the same time have a quite short interval between the last examination and SCD. Because this time elapsed between examination and SCD, other causes (also noncardiac) could have affected the results. Furthermore, it cannot be excluded that the disease progressed and that the dogs dying of SCD had even more malignant arrhythmias. Therefore, the results of this study can only provide an approximation of what data might have been obtained immediately before SCD. The variables used in the study to predict SCD are considerably time-varying. We made the assumption that the best time point for comparison for the control group would be the time point, where at least a 12-month follow-up is available. If this time point or a time point 3 month before the last examination would be more appropriate is a matter of statistical debate. Repeated measurements per dog could be used to conduct survival analysis including time-varying covariates and thereby possibly leading to more accurate predictions. As not enough repeated measurements per dog are available, our analysis is limited in its prognostic statements. Another limitation is related to the inhomogeneous medical treatment regime and to the not actually proven malignancy criteria, which were used to decide which dog was treated with antiarrhythmics and which not.

### Conclusion

An enlarged heart, represented by a LVEDV/BSA > 91.3 mL/m<sup>2</sup>, was found to be the most important and single statistically significant variable to identify Doberman Pinschers with DCM carrying a high risk to die of SCD. The probability of SCD occurrence increases 8.5-fold for each 50 mL/m<sup>2</sup>-unit increment of LVEDV/BSA. Other variables were not statistically significant in the multiple logistic regression analysis, but incidence of VT, an increased cTnI concentration, and a FR of all VPC >260 bpm might be additional prognostic markers for SCD risk assessment according to CTREE analysis.

### Footnotes

<sup>a</sup> Vivid 7 dimensions; General Electric Medical Systems, Waukesha, WI

<sup>b</sup> Custo tera; Arcon Systems GmbH, Starnberg, Germany

<sup>c</sup> Amedtech ECGpro Holter software, EP 810 digital Recorder; Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Germany

<sup>d</sup> Trillium Platinum Holter Analysis Software, Trillium 5000 Holter Recorder; Forest Medical, East Syracuse, NY

<sup>e</sup> Cardiopet proBNP test; IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany



- <sup>f</sup> Immulite 2000 troponin I test; Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany
- <sup>g</sup> IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany
- <sup>h</sup> Cobas Integra 400 plus; Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland
- <sup>i</sup> Vetmedin®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany
- <sup>j</sup> Dimazon®; MSD Animal Health GmbH, Unterschleißheim, Germany
- <sup>k</sup> Sotalol ratiopharm®; Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany
- <sup>l</sup> Amiodaron 200®; I A Pharma GmbH, Oberhaching, Germany
- <sup>m</sup> Ritalmex 200®; Valeant Pharmaceuticals International Inc., Laval, QC
- <sup>n</sup> Lanitop®; Riemser Pharma GmbH, Berlin, Germany
- <sup>o</sup> Dilatrend®; Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach, Germany
- <sup>p</sup> Vasotop®; MSD Animal Health GmbH, Unterschleißheim, Germany
- <sup>q</sup> PASW Statistics, Version 18.0; IBM Corporation, Armonk, NY
- <sup>r</sup> RStudio, Version 3.1.2, Boston, MA

### Acknowledgment

The study was not supported by a grant.

*Conflict of Interest Declaration:* Authors declare no conflict of interest.

*Off-label Antimicrobial Declaration:* Authors declare no off-label use of antimicrobials.

### References

- Wess G, Schulze A, Butz V, et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010;24:533–538.
- O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers: a 4.5 year follow-up (abstract). *J Vet Intern Med* 1998;12:199.
- Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in doberman pinschers. *Comp Cont Educ Pract* 1986;8:417–430.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin Small Anim Pract* 2004;34:1187–1207.
- Calvert CA, Hall G, Jacobs G, et al. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984–1991). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:505–511.
- Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, et al. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:1328–1332.
- Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2012;26:1330–1336.
- Wess G, Simak J, Mahling M, et al. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010;24:843–849.
- Wess G, Butz V, Mahling M, et al. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2011;72:642–649.
- Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds. *Current veterinary therapy*. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009:800–803.
- Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, et al. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1997;11:323–326.
- Rush JE, Keene BW. ECG of the month. The sudden death of a dog with dilatative cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1989;194:52–53.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–e346.
- Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:318–326.
- Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883–2891.
- Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581–2588.
- Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161–1166.
- Zaman S, Kovoor P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation* 2014;129:2426–2435.
- Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436–441.
- Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392–2397.
- Galante O, Amit G, Zahger D, et al. B-type natriuretic peptide levels stratify the risk for arrhythmia among implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin Cardiol* 2008;31:586–589.
- Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M. Possible ventricular late potentials in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:235–239.
- Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, et al. Toxicity in Doberman Pinschers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996–2005). *J Vet Intern Med* 2009;23:1–6.
- Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996;348:7–12.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993;7:247–252.
- Wess G, Mäurer J, Simak J, et al. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010;24:1069–1076.
- Geraghty N, Wess G. Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: *Tierärztliche Fakultät der LMU München*; 2011:1–107.
- Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychol Methods* 2009;14:323–348.
- Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular



tachycardia, and sudden death (1985–1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004;40:24–28.

30. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, et al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 2012;26:1337–1349.

31. Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 2007;68:42–47.

32. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:902–907.

33. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.

34. Moise NS. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:331–385.

35. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, et al. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:522–527.

36. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–788.

37. Jug M, Batinic Z, Goldner V et al. Ventricular extrasystole in comparison with manifestations of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarct. *Lijec Vjesn* 1995;117:68–72.

### Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

**Table S1.** List of 26 Holter-ECG variables that were used for analysis.

**Table S2.** Results of 26 Holter-ECG variables in the SCD- and control group expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median [interquartile range], or frequencies (%).

**Table S3.** Results of the multiple logistic regression analysis.

**Table S4.** Values of the coefficient plot (hazard ratio with 95% CI).

**Supplemental material table 1.** List of 26 Holter-ECG variables that were used for analysis.

Number of: single VPC, couplets, triplets, VT, bigeminy, trigeminy, accelerated idioventricular rhythms, supraventricular tachycardia, APC
FR of all VPC (coupling interval) (bpm): including FR of single VPC, couplets, triplets, and VT
FR (bpm) = coupling interval of: single VPC, couplets, triplets, VT, APC
Incidence of (yes/no): triplets, VT, bigeminy, trigeminy, atrial fibrillation
Longest duration (indicated by number of VPC) of: VT, bigeminy, trigeminy
Maximum and minimum heart rate (bpm)
Longest pause (s)

(APC, atrial premature contraction; bpm, beats per minute; FR, fastest rate; Holter-ECG, 24-hour ECG; s, seconds; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia)

**Supplemental material table 2.** Results of 26 Holter-ECG variables in the SCD- and control group expressed as mean  $\pm$  standard deviation, median [interquartile range], or frequencies (%):

Variables	Control group	SCD-group
Number of VPC	275 [12-1,384]	2,035 [621-8,212]
FR of single VPC (bpm)	239 $\pm$ 41	245 $\pm$ 41
FR of all VPC (bpm)	253 $\pm$ 45	292 $\pm$ 55
number of couplets	0 [0-5]	15 [2-106]
FR of couplets (bpm)	236 $\pm$ 61	280 $\pm$ 41
Number of triplets	0 [0-0]	1 [0-7]
Incidence of triplets	10 (18.5 %)	24 (58.5 %)
FR of triplets (bpm)	238 $\pm$ 45	278 $\pm$ 67
Incidence of VT	7 (13.0 %)	19 (46.3 %)
Number of VT	0 [0-0]	0 [0-1]
FR of VT (bpm)	264 $\pm$ 42	297 $\pm$ 59
Longest duration of VT (number of VPC)	7 [4-11]	6 [5-63]
Incidence of bigeminy	16 (29.6 %)	25 (61.0 %)
Number of bigeminy	0 [0-1]	6 [0-61]
Longest duration of bigeminy	10 [3-83]	13 [5-43]

Incidence of trigeminy	14 (25.9 %)	26 (63.4 %)
Number of trigeminy	0 [0-1]	4 [0-49]
Longest duration of trigeminy	8 [5-10]	7 [4-14]
Number of AIVR	0 [0-0]	0 [0-0]
Maximum HR (bpm)	222 $\pm$ 47	208 $\pm$ 35
Minimum HR (bpm)	47 $\pm$ 15	57 $\pm$ 34
Longest pause (s)	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1
Total number of APC	5 [0-22]	10 [1-109]
Number of SVT	0 [0-0]	0 [0-0]
FR of APC (bpm)	220 $\pm$ 60	218 $\pm$ 53
Incidence of A-fib	3 (5.6 %)	5 (12.2 %)

(A-fib, atrial fibrillation; AIVR, accelerated idioventricular rhythm; APC, atrial premature contraction; bpm, beats per minute; FR, fastest rate; Holter-ECG, 24-hour ECG; HR, heart rate; s, seconds; SCD, sudden cardiac death; SVT, supraventricular tachycardia; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia)

**Supplemental material Table 3.** Results of the multiple logistic regression analysis.

	p-values	
	SCD-group	SCD-group without decompensated dogs
LVEDV/BSA	0.00079	0.0024
Incidence of triplets	0.19171	0.1766
Incidence of VT	0.10762	0.0943
FR of all VPC	0.23877	0.4073
Sex: male	0.09492	0.1192
Number of VPC	0.87320	0.8996

(LVEDV/BSA, left ventricular end-diastolic volume normalized to body surface area; SCD, sudden cardiac death; FR, fastest rate; VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia)

**Supplemental material table 4.** Values of the coefficient plot (hazard ratio with 95% CI).

	SCD-group			SCD-group without decompensated dogs		
	Coeff	Up CI	Lo CI	Coeff	Up CI	Lo CI
LVEDV/BSA	8.53	35.32	2.81	7.86	34.58	2.30
Incidence of triplets	2.70	12.68	0.61	2.85	13.79	0.62
Incidence of VT	4.74	35.61	0.74	5.21	40.90	0.79
FR of all VPC	2.00	6.74	0.67	1.67	5.90	0.51
Sex: male	3.72	20.56	0.86	3.45	19.28	0.78
Number of VPC	1.01	1.17	0.90	1.01	1.17	0.90

(Coeff, coefficient; FR, fastest rate; Lo CI, lower confidence interval;

LVEDV/BSA, left ventricular end-diastolic volume normalized to body

surface area; SCD, sudden cardiac death; Up CI, upper confidence interval;

VPC, ventricular premature complexes; VT, ventricular tachycardia)

## **IV. DISKUSSION**

Diese vorliegende prospektive Studie „Die Aussagekraft verschiedener Variablen zur Vorhersage des Sekudentodes bei Dobermännern mit dilatativer Kardiomyopathie“ konnte das echokardiographisch gemessene linksventrikuläre EDVI als einzigen statistisch signifikanten Parameter zur Vorhersage des Sekudentodes im Rahmen der multiplen logistischen Regressionsanalyse identifizieren. Durch die Erstellung von Entscheidungsbäumen wurden außerdem weitere Variablen berechnet, die ergänzend zu EDVI verwendet werden können, um Dobermänner mit DCM und einem hohen Sekudentodrisiko zu erkennen.

Der Unterschied zu anderen Studien, die den Einfluss von Variablen zur Vorhersage einer Prognose bei Dobermännern mit DCM untersucht haben, besteht vor allem darin, dass in dieser Studie ausschließlich Dobermänner mit DCM untersucht wurden. Das bedeutet, dass sowohl in der Sekudentodgruppe, als auch in der Kontrollgruppe ausschließlich Dobermänner mit eindeutig diagnostizierter DCM vorhanden waren. Die Studienpopulationen anderer Studien zur Identifizierung von Variablen zur Beurteilung des Sekudentodrisikos umfassten weniger Dobermänner, teilweise andere Hunderassen oder auch Dobermänner, bei denen in der Kontrollgruppe keine DCM diagnostiziert war (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997). Des Weiteren wurde in dieser Studie eine sehr große Anzahl an Variablen untersucht und weiterhin der Sekudentod als einzige Todesursache festgelegt. Andere Studien definierten als Endpunkt häufig eine Kombination aus kongestivem Herzversagen, Sekudentod und Euthanasie, wodurch keine eindeutige Aussage zum Sekudentodrisiko getroffen werden kann (CALVERT et al., 1997b; SINGLETARY et al., 2012; SUMMERFIELD et al., 2012).

### **1. Enddiastolisches Volumen**

Durch diese Studie wurde herausgefunden, dass das EDVI den einzigen statistisch signifikanten Parameter zur Beurteilung des Sekudentodrisikos darstellt und jede Erhöhung des EDVI um  $50 \text{ ml/m}^2$  das Risiko für den Sekudentod um das 9,9-fache erhöht. Dieses Ergebnis bestärkend, beschrieben bereits andere Studien vergrößerte echokardiographische Messwerte für Dobermänner mit DCM, die am Sekudentod oder kongestiven Herzversagen gestorben waren (CALVERT et al., 1997a;

CALVERT & BROWN, 2004). Eine andere aktuelle Studie berichtet außerdem, dass eine Therapie mit Pimobendan bei Dobermännern mit okkultem DCM zu einer neunmonatigen Verzögerung des Auftretens von kongestivem Herzversagen oder Sekudentod geführt hat (SUMMERFIELD et al., 2012). Da eine Therapie mit Pimobendan zu einer Reduktion der Herzgröße führt, könnte der verzögernde Effekt auf den Sekudentod erklärt werden. Zur Untersuchung dieser Annahme sind jedoch noch weitere Studien notwendig.

Mit dem berechneten Cut-Off Wert für das EDVI  $> 91,3 \text{ ml/m}^2$  können Dobermänner mit DCM erkannt werden, die ein erhöhtes Sekudentodrisiko haben. Dieser Cut-Off Wert kann als Bestätigung für bisher publizierte Referenzwerte der SSSM angesehen werden: WESS und Mitarbeiter (2010) berechneten einen Cut-Off Wert (EDVI  $> 95 \text{ ml/m}^2$ ) zur Erkennung von Dobermännern mit DCM und frühen echokardiographischen Veränderungen (WESS et al., 2010b). Die Ähnlichkeit des Cut-Off Wertes dieser Studie und der Studie von WESS und Mitarbeitern (2010) führt zu der Vermutung, dass alle Dobermänner mit DCM und echokardiographischen Veränderungen ein erhöhtes Sekudentodrisiko aufweisen (WESS et al., 2010b). Des Weiteren wird aufgrund der Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse dieser Studie davon ausgegangen, dass das Sekudentodrisiko mit Zunahme des EDVI weiter ansteigt (jede Erhöhung des EDVI um  $50,0 \text{ ml/m}^2$  erhöht das Risiko für den Sekudentod um das 9,9-fache).

Aufgrund der hohen Korrelation zwischen den Variablen EDVI, ESVI, LA/Ao, NT-proBNP und LVEF konnte nur eine der Variablen in die multiple logistische Regressionsanalyse aufgenommen werden. Die Variable EDVI wurde hierfür ausgewählt, da diese Variable statistisch den höchsten `Variable Importance Score` aufwies und kann somit in der multiplen logistischen Regressionsanalyse als Repräsentant für die anderen hoch korrelierenden Variablen angesehen werden. Da die genannten Variablen in der Tiermedizin alle zur Messung der Herzgröße verwendet werden, kann dementsprechend sogar die Herzgröße allgemein zur Vorhersage für das Sekudentodrisiko bei Dobermännern mit DCM herangezogen werden. Studien, die unterschiedliche Hunderassen mit DCM untersucht haben, berichteten ebenfalls, dass eine echokardiographische Messung der Herzgröße zur Beurteilung der Lebenserwartung verwendet werden kann. Beispielsweise konnte für eine vergrößerte Messung des LVIDs (MARTIN et al., 2010; SUMMERFIELD et al., 2012; MÖTSKÜLA et al., 2013) oder des ESV (BORGARELLI et al., 2006)



eine schlechte Prognose nachgewiesen werden. In der Humanmedizin gehen verschiedene Autoren aktuell davon aus, dass eine schwere linksventrikuläre systolische Dysfunktion, welche durch die Messung der LVEF erkannt wird, den wichtigsten Parameter zur Sekundentodrisikoeinschätzung darstellt (GRIMM et al., 2003; SOLOMON et al., 2005; CHUGH, 2010). Diese Erkenntnisse bestärken das Ergebnis der vorliegenden Studie; ergo dass ein vergrößertes Herz zur Vorhersage des Sekundentodrisikos bei Dobermännern mit DCM herangezogen werden sollte.

## **2. Arrhythmien**

Das Sekundentodrisiko für Dobermänner mit DCM, die keine echokardiographischen Veränderungen haben, jedoch unter ventrikulären Arrhythmien leiden, kann mit Hilfe eines 24-Stunden-EKG beurteilt werden: Dobermänner mit DCM, ohne echokardiographische Veränderungen, die VT oder eine Schlag-zu-Schlag-Frequenz ventrikulärer Arrhythmien  $> 260$  Schläge pro Minute zeigten, starben häufiger am Sekundentod als Dobermänner mit DCM ohne VT oder mit einer niedrigeren Schlag-zu-Schlag-Frequenz. Bisherige Vermutungen anderer Autoren, dass anhaltende VT Dobermänner mit einem hohen Sekundentodrisiko identifizieren (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004), können durch die genannten Ergebnisse bestätigt werden. Allerdings muss beachtet werden, dass im Rahmen dieser Studie keine Unterscheidung zwischen anhaltenden und nicht-anhaltenden VT durchgeführt wurde. In der Humanmedizin gehen einige Autoren davon aus, dass das Sekundentodrisiko anhand einer Evaluierung der Kombination aus LVEF und dem Auftreten von nicht-anhaltenden VT bestimmt werden kann (MEINERTZ et al., 1984; GRIMM et al., 2003). Eine weitere humanmedizinische Untersuchung zeigte außerdem, dass Patienten vor allem dann von implantierbaren Defibrillatoren profitieren, wenn sie unter nicht-anhaltenden VT, einer niedrigen LVEF und unter induzierbaren VT litten, was ebenfalls die Resultate dieser Studie bestärkt (MOSS et al., 1996).

Bei Dobermännern mit DCM, die echokardiographische Veränderungen zeigen, können häufig zusätzlich ventrikuläre Arrhythmien im 24-Stunden-EKG detektiert werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei diesen Dobermännern kann durch die Messung der Schlag-zu-Schlag-Frequenz von ventrikulären Arrhythmien im 24-Stunden-EKG die Einschätzung des Sekundentodrisikos verbessert werden.

Nach aktuellem Wissensstand gibt es bisher keine anderen veterinärmedizinischen Studien, die die Schlag-zu-Schlag-Frequenz von Arrhythmien als Indikator für den Sekudentod identifiziert und evaluiert haben. Es bestehen bisher nur Vermutungen darüber, dass bestimmte Arrhythmien elektrisch instabil sein könnten und dass das Risiko, Kammerflimmern zu entwickeln, bei Arrhythmien mit hohen Geschwindigkeiten erhöht ist (MOISE, 1999). Manche Autoren empfehlen deshalb eine antiarrhythmische Therapie für Dobermänner, die Arrhythmien mit hohen Geschwindigkeiten aufweisen (CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009).

Die Anzahl an VES im EKG stellt ein weiteres Kriterium dar, das bisher verwendet wurde, um zu entscheiden, ob Dobermänner mit DCM antiarrhythmische Therapie erhalten sollen oder nicht (CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). In dieser Studie konnten keine Hinweise für ein erhöhtes Sekudentodrisiko bei Dobermännern mit einer hohen Anzahl an VES erlangt werden, was im Gegensatz zu den bisherigen Vermutungen steht. Zur Bestätigung der Annahme sind jedoch weitere Studien nötig.

Ein weiteres interessantes Ergebnis bezieht sich auf die EKG-Variablen Triplets und Trigemini. Diese haben im Rahmen der Studienpopulation einen hohen Variable Importance Score und somit einen Einfluss auf das Sekudentodrisiko. Couplets oder Triplets sind in der tiermedizinischen Literatur bereits als Malignitätskriterien beschrieben worden (CALVERT et al., 2000a). Für das Auftreten von Trigemini gibt es bisher keine tiermedizinischen Berichte über den Zusammenhang mit einer prognostischen Aussagekraft zum Sekudentodrisiko. Bei Menschen wurde jedoch berichtet, dass häufig auftretende VT oft in Kombination mit vielen VES und vor allem in Kombination mit zahlreichen Bigemini und Trigemini vorkommen. Aus diesem Grund wird angenommen, dass das Auftreten von Trigemini als Indikator für das Auftreten von malignen VT verwendet werden kann (JUG et al., 1995).

### **3. Antiarrhythmische Medikamente**

Dobermänner dieser Studie, die antiarrhythmische Therapie erhielten, hatten ein höheres Sekudentodrisiko als Dobermänner ohne antiarrhythmische Therapie. Es kann nun vermutet werden, dass antiarrhythmische Therapie einen schlechten Einfluss auf das Überleben der Dobermänner hat. Jedoch kann dieses Ergebnis auch

anders beurteilt werden, wenn man die Dobermänner unserer Studienpopulation, die antiarrhythmische Therapie erhielten, mit den Dobermännern, die keine antiarrhythmische Therapie erhielten, vergleicht. Diejenigen Dobermänner, die antiarrhythmische Therapie bekamen, erfüllten diverse Malignitätskriterien von Arrhythmien. Beispielsweise hatten sie Couplets, Triplets oder VT im 24-Stunden-EKG, weshalb bei ihnen ein erhöhtes Sekundentodrisiko vermutet wurde und sie deshalb antiarrhythmische Therapie verabreicht bekamen. Genau diese Dobermänner starben aber auch häufiger am Sekudentod als Dobermänner, bei denen initial von einem niedrigeren Sekudentodrisiko ausgegangen wurde (und welchen dementsprechend auch keine antiarrhythmische Therapie verordnet wurde). Diese Beobachtungen führen zu der Annahme, dass Dobermänner, die antiarrhythmische Therapie erhielten, am Sekudentod gestorben sind, weil sie maligne Arrhythmien aufwiesen und nicht, weil sie antiarrhythmische Therapie verabreicht bekamen. Die genannte Annahme bestärkend, kamen andere Studien ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Hunde mit Arrhythmien ein höheres Sekudentodrisiko als Hunde ohne Arrhythmien aufweisen (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Des Weiteren berichten manche Autoren (CALVERT & BROWN, 2004) über eine Verzögerung des Sekudentodes durch den Einsatz von Antiarrhythmika oder über eine Reduktion des Schweregrades von Arrhythmien (MEURS et al., 2002). Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um diese Annahmen besser zu beurteilen.

Ebenso kann argumentiert werden, dass antiarrhythmische Medikamente proarrhythmogene Eigenschaften besitzen und dadurch das Risiko für den Sekudentod bei den Dobermännern, die Antiarrhythmika verabreicht bekamen, erhöht wurde. Humanmedizinische Studien konnten für Patienten mit einem bereits erlittenen Herzinfarkt tatsächlich nachweisen, dass die Therapie mit antiarrhythmischen Medikamenten (Vaughan Williams Klassifizierung Typ 1c) zu einer erhöhten Mortalität in dieser Population führte (ECHT et al., 1991). Für Dobermänner konnte jedoch Gegenteiliges nachgewiesen werden: CALVERT und Mitarbeiter (2004) zeigten, dass Dobermänner mit malignen Arrhythmien, die keine Antiarrhythmika erhielten, eine kürzere mediane Überlebenszeit hatten, als Dobermänner, die unter dem Einfluss antiarrhythmischer Therapie standen (CALVERT & BROWN, 2004).

#### **4. Kardiale Biomarker**

Aufgrund der hohen Korrelation der NT-proBNP-Konzentration zu EDVI kann, falls eine echokardiographische Untersuchung nicht verfügbar oder durchführbar ist, eine Messung der NT-proBNP Konzentration in Erwägung gezogen werden, um Dobermänner mit einem erhöhten Sekudentodrisiko zu identifizieren. Bei einer erhöhten Konzentration des NT-proBNP kann dementsprechend mit einem erhöhten Risiko gerechnet werden. Die festgestellte hohe Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und EDVI bestätigt bisherige Studien, die bereits die Nützlichkeit der Messung der NT-proBNP-Konzentration zur Erkennung von Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen festgestellt haben (OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2011).

Ein weiteres interessantes Ergebnis bezieht sich auf die Messung des kardialen Biomarkers cTnI bei den Dobermännern, die ein echokardiographisch vergrößertes Herz haben. Wenn diese Dobermänner eine cTnI Konzentration  $> 0.34$  ng/ml hatten, sind sie häufiger am Sekudentod gestorben als Dobermänner mit einer niedrigeren cTnI Konzentration. Dementsprechend kann die Messung des kardialen Biomarkers cTnI über das Blut bei Dobermännern mit DCM und einem bereits echokardiographisch vergrößert gemessenen Herz als zusätzlicher nützlicher Test zur Risikobeurteilung herangezogen werden. Dieses Ergebnis bestätigt bisherige Studien, die die Messung der cTnI Konzentration als zusätzlichen Test zu Echokardiographie und 24-Stunden-EKG bei Dobermännern evaluiert haben (WESS et al., 2010d). Auch manche humanmedizinische Autoren empfehlen die Messung kardialer Biomarker zur Risikoanalyse (BERGER et al., 2002; GALANTE et al., 2008).

#### **5. Signalement**

Die Erstellung des Variable Importance Score zeigte unter anderem, dass Dobermann-Rüden ein höheres Sekudentodrisiko als Dobermann-Hündinnen haben. Diesem Ergebnis entsprechend beschreiben andere Autoren ebenfalls, dass im Rahmen ihrer Studienpopulation mehr Dobermann Rüden als Hündinnen am Sekudentod gestorben sind (CALVERT et al., 1997a). Der hohe Wert des Variable Importance Score für Rüden in dieser Studienpopulation kann jedoch dadurch zustande gekommen sein, dass Dobermann Rüden bereits früher und auch häufiger als Hündinnen die klassische DCM-Form mit echokardiographisch detektierbaren

Veränderungen entwickeln (WESS et al., 2010c) und dementsprechend ein höheres Sekundentodrisiko haben. Für die genaue Beurteilung der Frage, ob Rüden wirklich für den Sekundentod prädisponiert sind, müssen jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

## 6. Limitationen

Verschiedene Limitationen müssen erwähnt werden, da sie die Ergebnisse beeinflusst haben können. (1) Anamnestisch erhobene Informationen basieren auf der subjektiven Einschätzung der Besitzer der Dobermänner. Es kann demnach bei falsch eingeschätzten Beobachtungen der Besitzer zu einer falschen Eingruppierung von Dobermännern in die Sekundentodgruppe stattgefunden haben. (2) Die Ergebnisse der Entscheidungsbäume dürfen nicht überbewertet werden, da sie speziell die Informationen der verwendeten Studienpopulation widerspiegeln. Andere Studienpopulationen können zu anderen Entscheidungsbäumen führen. Da jedoch eine hohe Anzahl an Dobermännern untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass die erstellten Entscheidungsbäume auch für andere Dobermannpopulationen gültig sind. (3) Eine weitere Limitation stellt ein Fehlen von Untersuchungen am Tag des Sekudentodes dar. Nur die Dobermänner, die eine komplette kardiologische Untersuchung innerhalb von drei Monaten vor dem Sekudentod erhielten, wurden im Rahmen der Sekudentodgruppe ausgewertet. Dies war notwendig, um zum einen eine hohe Anzahl an Dobermann Daten auswerten zu können, und zum anderen um dennoch einen kurzen Zeitrahmen bis zum Sekudentod gewährleisten zu können. Da jedoch eine Dauer von bis zu drei Monaten zwischen der Untersuchung und dem Sekudentod vorlag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Einflüsse (auch nicht-kardiale Krankheiten) die Ergebnisse beeinflusst haben können. Außerdem ist es möglich, dass die DCM in dieser Zeit fortgeschritten ist und die Dobermänner zum Todeszeitpunkt an anderen oder mehr Arrhythmien gelitten haben. (4) Das inhomogene Therapieschema und die bisher noch nicht wissenschaftlich bestätigten Malignitätskriterien für Arrhythmien, anhand derer die antiarrhythmische Therapie orientiert wurde, können ebenfalls die Studienergebnisse beeinflusst haben. (5) Bei den analysierten Variablen dieser Studie handelt es sich um Variablen, die nicht zeitgebunden sind. Jedoch ist davon auszugehen, dass die verwendeten Variablen zeitlich variieren. Statistisch gesehen

gibt es bisher (auch in der Humanmedizin) noch keinen genauen Konsensus darüber, welche statistischen Methoden zur Analyse bei vermutlich zeitlich variierenden Variablen am geeignetsten sind und verwendet werden sollten. Der Zeitpunkt der Erhebung der Daten/Variablen variiert zwischen der Kontroll- und der Sekudentodgruppe. Die Daten der Kontrollgruppe bestehen aus Untersuchungen zwölf Monate vor Studienende und die Daten der Sekudentodgruppe wurden aus Untersuchungen, die maximal drei Monate vor dem Sekudentod stattfanden, verwendet. Der Zeitpunkt der Erhebung der Daten spielt jedoch keine Rolle, da die Überlebenszeit immer ausgehend von der Messung der Daten festgelegt wurde und die Variablen somit als vorhersagende Variablen für das Überleben nach drei Monaten im Rahmen eines logistischen Modells verwendet werden können. Wenn ein Dobermann beispielsweise zwölf Monate nach Messung der Variablen überlebt hat, würde nur dann ein statistischer Fehler bestehen, wenn diese Variablen innerhalb dieser zwölf Monate gemessen worden wären. Wenn ausreichend Messwiederholungen verfügbar gewesen wären, hätte man aber alternativ beispielsweise ein Lebensdauermodell mit zeitvariierenden Effekten schätzen können und das hätte vielleicht zu einer noch besseren Vorhersage geführt. Da jedoch nicht ausreichend Messwiederholungen vorlagen, kann dies als limitierend angesehen werden.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die autosomal dominant vererbte dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist mit einer Prävalenz von 58 % die häufigste Herzkrankheit bei europäischen Dobermännern (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010c). Bereits im okkulten Stadium, in dem noch keine klinischen Symptome erkennbar sind, sterben circa 30 % der betroffenen Dobermänner am Sekudentod. Die Dobermänner, die dieses Stadium überleben und das overte Stadium erreichen, leiden am kongestiven Herzversagen und weiterhin sterben ebenfalls circa ein Drittel dieser Dobermänner am Sekudentod (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die Ursache für den Sekudentod bei Dobermännern mit DCM sind ventrikuläre Tachyarrhythmien. Diese können in Kammerflimmern übergehen und damit zum Sekudentod führen (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a).

Bisher wurde noch nicht eindeutig untersucht, ob es klinisch erfassbare Variablen gibt, die den Sekudentod bei Dobermännern mit DCM vorhersagen können und somit Dobermänner mit einem hohen Sekudentodrisiko identifizieren können.

Das Ziel dieser Studie war es deshalb, klinisch erfassbare Variablen zur Risikoeinschätzung des Sekudentodes bei Dobermännern mit DCM zu identifizieren und es somit Tierärzten zu ermöglichen, Dobermänner mit einem hohen Sekudentodrisiko zu erkennen.

Hierfür wurde eine longitudinale prospektive Studie mit 95 Dobermännern mit DCM durchgeführt. Eine klinische Untersuchung, 24-Stunden-Elektrokardiographie, Echokardiographie und die Messung der Konzentrationen der kardialen Biomarker N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und kardiales Troponin I (cTnI) wurden bei allen Dobermännern mit DCM durchgeführt und die Dobermänner daraufhin alle drei bis sechs Monate kontrolliert. Wenn ein Dobermann am Sekudentod starb, wurde die letzte kardiologische Untersuchung, die nicht länger als drei Monate vor dem Sekudentod erfolgte, für die statistische Auswertung verwendet und mit den Untersuchungsdaten der Dobermänner mit DCM, die noch länger als ein Jahr lebten, verglichen. Einundvierzig Dobermänner mit DCM starben innerhalb von drei Monaten nach ihrer letzten kardiologischen Untersuchung am Sekudentod

(Sekundentodgruppe). Vierundfünfzig Dobermänner mit DCM lebten nach Studieneinschluss länger als ein Jahr und starben nicht am Sekundentod (Kontrollgruppe). Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs der erhobenen Variablen mit dem Sekundentod wurden Entscheidungsbäume erstellt und ein Random Forest Variable Importance Score für jede analysierte Variable berechnet. Anschließend wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der Variablen auf den Sekundentod zu bestimmen. Aufgrund einer hohen Korrelation zwischen dem enddiastolischen Volumen pro Körperoberfläche (EDVI), dem endsystolischen Volumen pro Körperoberfläche (ESVI), der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der NT-proBNP-Konzentration wurde nur EDVI als Repräsentant dieser Variablen für die multiple logistische Regressionsanalyse herangezogen, da für EDVI der höchste Random Forest Variable Importance Score festgestellt wurde. Die komplette Statistik wurde im Anschluss unter Ausschluss aller Dobermänner, die sich im overtren Stadium befanden, wiederholt.

Ein volumenüberladenes Herz, repräsentiert durch den echokardiographisch gemessenen enddiastolischen Volumen-Index (EDVI)  $> 91,3 \text{ ml/m}^2$ , ist die wichtigste und einzige statistisch signifikante Variable, um Dobermänner mit DCM und einem erhöhten Sekundentodrisiko zu erkennen. Für Dobermänner mit DCM steigt das Sekundentodrisiko bei jeder Vergrößerung des EDVI um  $50 \text{ ml/m}^2$  um das achteinhalb-fache. Die anderen ausgewerteten Variablen waren im Rahmen der multiplen logistischen Regressionsanalyse statistisch nicht signifikant. Das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, eine erhöhte Konzentration des kardialen Biomarkers cTnI oder eine Schlag-zu-Schlag-Frequenz von ventrikulären Extrasystolen  $> 260$  Schlägen pro Minute scheinen aber, wie die Entscheidungsbäume der Dobermannpopulation dieser Studie zeigen, zusätzliche, hilfreiche Variablen zur Erkennung von Dobermännern mit einem hohen Sekundentodrisiko zu sein.



## VI. SUMMARY

Autosomal dominant inherited dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common cardiac disease of European Doberman Pinschers with a prevalence of 58 % (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010c). Doberman Pinschers in the occult stage of the DCM show no clinical signs and about one third of the affected Doberman Pinschers die of sudden cardiac death (SCD). Dogs reaching the overt, clinical stage experience congestive heart failure and about one third of those dogs also die of SCD (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). SCD is presumed to be caused by ventricular tachycardia which leads to ventricular fibrillation and death (RUSH & KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a).

So far no clear framework of prognostic variables has been presented that could help to predict the probability of SCD in Doberman Pinschers and to identify Doberman Pinschers carrying a high risk to die of SCD.

Therefore, the main goal of this study was to identify clinically recordable variables for assessing the risk of SCD in Doberman Pinschers with DCM. Practicing veterinarians would then be able to recognise Doberman Pinschers with DCM and a high risk to die of SCD.

A longitudinal prospective study was performed in 95 Doberman Pinschers with DCM. A clinical examination, 24-hour-electrocardiography, echocardiography, measurement of N-terminal prohormone of brain-natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac Troponin I (cTnI) concentrations were performed in all dogs. Each dog was brought in for regular follow-up examinations every three to six months. Dogs that had their last examination no longer than three months prior to SCD were included in the SCD-group and data from this last cardiac examination was used for statistical analysis. Doberman Pinschers diagnosed with DCM surviving longer than one year post diagnosis were included in the control group and compared to SCD-group data. Forty-one dogs died within three months after the last cardiac examination (SCD-group). Fifty-four Doberman Pinschers with DCM survived one year after inclusion and did not die of SCD (control group).

Conditional Inference Trees were built to illustrate the association of prognostic variables and SCD. In addition Random Forest variable importance scores were

calculated for all analyzed variables. Subsequently a multiple logistic regression analysis was used to estimate the influence of measured variables on SCD. Because of strong correlations between end-diastolic volume/body surface area (EDVI), end-systolic volume/body surface area, ejection fraction, and NT-proBNP concentration, EDVI was representatively used for multiple logistic regression analysis as this variable has the highest predictive value judging by the variable importance scores. The whole statistical evaluation was then repeated after excluding all Doberman Pinschers with DCM and congestive heart failure.

A volume overloaded heart, represented by an echocardiographically assessed  $EDVI > 91.3 \text{ ml/m}^2$ , was found to be the most important and sole statistically significant variable in predicting SCD in Doberman Pinschers with DCM. The probability of SCD increases 8.5-fold for every 50  $\text{ml/m}^2$ -unit increment in EDVI. All other analyzed variables were not statistically significant in multiple logistic regression analysis but generated Conditional Inference Trees revealed that the presence of ventricular tachycardia, increased concentration of cTnI, and a rate of ventricular premature complexes  $> 260$  beats per minute are additional important variables to predict SCD.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Alroy J, Rush JE, Freeman L, Amarendhra Kumar MS, Karuri A, Chase K, Sarkar S. Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *Am J Med Genet* 2000; 95: 57-66.

Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1075-84.

Atkins CE. The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 1035-80.

Atwell RB, Kelly WR. Canine parvovirus: a cause of chronic myocardial fibrosis and adolescent congestive heart failure. *J Small Anim Pract* 1980; 21: 609-20.

Barold SS, Norman J. "Jeff" Holter-"Father" of ambulatory ECG monitoring. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 14: 117-8.

Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.

Beier P, Reese S, Holler PJ, Simak J, Tater G, Wess G. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 141-9.

Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1104-8.

Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.

Bigger JT, Jr., Weld FM. Shortcomings of the Lown grading system for observational or experimental studies in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1980; 100: 1081-8.

Bigger JT, Jr., Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. *Br Heart J* 1981; 45: 717-24.

Bigger JT, Jr., Weld FM, Rolnitzky LM. Which postinfarction ventricular arrhythmias should be treated? *Am Heart J* 1982; 103: 660-6.

Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8.

Billingham ME. Some recent advances in cardiac pathology. *Hum Pathol* 1979; 10: 367-86.

Borgarelli M, Santilli RA, Chiavegato D, D'Agnolo G, Zanatta R, Mannelli A, Tarducci A. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 104-10.

Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 26-32.

Bright JM, Cali JV. Clinical usefulness of cardiac event recording in dogs and cats examined because of syncope, episodic collapse, or intermittent weakness: 60 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1110-4.

Bulmer BJ, Sisson D. Therapy of heart failure. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2004: 948-72.

Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 598-602.

Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in doberman pinschers. *Comp Cont Educ Pract* 1986; 8: 417-30.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 293-7.

Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 88-93.

Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1997a; 210: 505-11.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1997b; 11: 323-6.

Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M. Possible ventricular late potentials in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 235-9.

Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000a; 217: 1328-32.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2000b; 216: 34-9.

Calvert CA, Sammarco C, Pickus C. Positive Coombs' test results in two dogs treated with amiodarone. *J Am Vet Med Assoc* 2000c; 216: 1933-6, 26.

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 782-4.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 24-8.

Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: *Current veterinary therapy*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 800-3.

Chiang BN, Perlman LV, Ostrander LD, Jr., Epstein FH. Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidemiologic study. *Ann Intern Med* 1969; 70: 1159-66.

Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 213-28.

Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 318-26.

Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288: 3008-13.

Costanzo-Nordin MR, O'Connell JB, Engelmeier RS, Moran JF, Scanlon PJ. Dilated cardiomyopathy: functional status, hemodynamics, arrhythmias, and prognosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985; 11: 445-53.

Dambach DM, Lannon A, Sleeper MM, Buchanan J. Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 65-71.

Day MJ. Inheritance of serum autoantibody, reduced serum IgA and autoimmune disease in a canine breeding colony. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 53: 207-19.

De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.

DeFrancesco TC, Rush JE, Rozanski EA, Hansen BD, Keene BW, Moore DT, Atkins CE. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 243-50.

DeFrancesco TC. Management of cardiac emergencies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43: 817-42.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Haggstrom J. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.

Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-94.

Ettinger SJ, Farace G, Forney SD, Frye M, Beardow A. Evaluation of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 171-80.

Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 221-7.

Fascetti AJ, Reed JR, Rogers QR, Backus RC. Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1137-41.

Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142: 393-401.



Fine DM, DeClue AE, Reinero CR. Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1674-9.

Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, Liljeqvist JA, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993; 91: 1964-8.

Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 255-61.

Fuentes VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1145-55.

Galante O, Amit G, Zahger D, Wagshal A, Ilia R, Katz A. B-type natriuretic peptide levels stratify the risk for arrhythmia among implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin Cardiol* 2008; 31: 586-9.

Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72: 596-611.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 93-106.

Geraghty N, Wess G (2011) Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der LMU München. 1-107

Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, Galli M, Giordano A. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90.

Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1013-7.

Glatzmeier C, Wess G (2012) Prospektive, randomisierte Studie zum Effekt von Ramipril alleine oder in Kombination mit Sotalol auf die Progression von frühen Rhythmusstörungen bei der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. 1-107

Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004; 50: 1503-10.

Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 436-41.

Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.

Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.

Hamacher L, Dorfelt R, Muller M, Wess G. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 164-70.

Hamlin RL. Pathophysiology of the failing heart. In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 205-15.

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs. *Can Vet J* 1983; 24: 205-10.

Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-63.

Hohnloser S, Weiss M, Zeiher A, Wollschlager H, Hust MH, Just H. Sudden cardiac death recorded during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Clin Cardiol* 1984; 7: 517-23.

Holler PJ, Wess G. Sphericity Index and E-Point-to-Septal-Separation (EPSS) to Diagnose Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 123-9.

Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-5.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.

Ikeda S, Pu WT. Expression and function of microRNAs in heart disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 913-25.

James R, Summerfield N, Loureiro J, Swift S, Dukes-McEwan J. Implantable loop recorders: a viable diagnostic tool in veterinary medicine. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 564-70.

Jug M, Batinic Z, Goldner V, Delimar N. [Ventricular extrasystole in comparison with manifestations of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarct]]. *Lijec Vjesn* 1995; 117: 68-72.

Katrtsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1993-2004.

Katrtsis DG, Siontis GC, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56: 133-42.

Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 703-14.

Keene BW, Panciera DP, Atkins CE, Regitz V, Schmidt MJ, Shug AL. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 647-50.

Kittleson MD. Syncope. In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998a:

Kittleson MD. Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure and/or arrhythmia (dilated cardiomyopathy and related diseases). In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998b:

Kittleson MD. Pathophysiology of heart failure. In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998c: 136-48.

Korngold EC, Januzzi JL, Jr., Gantzer ML, Moorthy MV, Cook NR, Albert CM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation* 2009; 119: 2868-76.

Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Recurrent syncope. Experience with an implantable loop recorder. *Cardiol Clin* 1997; 15: 313-26.

Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Use of the implantable loop recorder in evaluation of patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S70-3.

Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1-6.

Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. An epidemiological study of sudden and unexpected deaths in adults. *Medicine* 1967; 46: 341-61.

Limas CJ. Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and the major histocompatibility complex. *Int J Cardiol* 1996; 54: 113-6.

Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev* 2008; 22: 3242-54.

Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 63-8.

Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Characterization of canine mitochondrial protein expression in natural and induced forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006a; 67: 963-70.

Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Correlation of mitochondrial protein expression in complexes I to V with natural and induced forms of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006b; 67: 971-7.

Lord PF. Left ventricular diastolic stiffness in dogs with congestive cardiomyopathy and volume overload. *Am J Vet Res* 1976; 37: 953-7.

Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-42.

Maier ET, Wess G (2012) Analytische und klinische Evaluierung eines hochsensitiven Troponin I-Assays bei der dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns und Durchführung einer Follow-up-Studie unter Anwendung eines konventionellen Troponin I-Assays. Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1-159

Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.

Martin MW, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, King JN. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 428-36.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemuller M, Drogemuller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS One* 2011; 6: e20042.

Mc Entee K, Flandre T, Dessy C, Desmecht D, Clercx C, Balligand M, Michaux C, Jonville E, Miserque N, Henroteaux M, Keene B. Metabolic and structural abnormalities in dogs with early left ventricular dysfunction induced by incessant tachycardia. *Am J Vet Res* 2001; 62: 889-94.

McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalami M, Lahucky R, Kovac L, O'Grady M, Horne R, O'Brien PJ. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 1529-33.

Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stienen U, Pop T, Leitner ER, Andresen D, Meyer J. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-7.

Menaut P, Belanger MC, Beauchamp G, Ponzio NM, Moise NS. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *J Vet Cardiol* 2005; 7: 75-83.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001a; 218: 1291-2.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2001b; 218: 222-4.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Atkins CE, DeFrancesco TC, Gordon SG, Hamlin RL, Keene BW, Miller MW, Moise NS. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 522-7.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1016-20.

Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* 2012; 131: 1319-25.

Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-6.

Miller RH, Lehmkuhl LB, Bonagura JD, Beall MJ. Retrospective analysis of the clinical utility of ambulatory electrocardiographic (Holter) recordings in syncopal dogs: 44 cases (1991-1995). *J Vet Intern Med* 1999; 13: 111-22.

Moise NS. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 331-85.

Moise NS, Gelzer ARM, Kraus MS. Ventricular arrhythmias in dogs. In: *Current veterinary therapy*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 727-31.

Molzahn A, Wess G (2012) NT-proBNP bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns: Erstellung von Referenzwerten und Durchführung eines Testvergleichs sowie einer Follow-Up-Studie. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. 1-143

Monnet E, Orton EC, Salman M, Boon J. Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 12-7.

Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 1978; 58: 408-14.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.



Mötsküla PF, Linney C, Palermo V, Connolly DJ, French A, Dukes McEwan J, Fuentes VL. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 904-12.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.

Muir WW, Sams RA, Moise NS. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 307-30.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.

O'Brien PJ, O'Grady M, McCutcheon LJ, Shen H, Nowack L, Horne RD, Mirsalimi SM, Julian RJ, Grima EA, Moe GW, et al. Myocardial myoglobin deficiency in various animal models of congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 721-30.

O'Grady MR, Horne R. Outcome of 103 asymptomatic doberman pinschers: incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study *J Vet Intern Med* 1995a; 9: 199.

O'Grady MR, Horne R. Echocardiographic findings in 51 normal doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 1995b; 9: 202 (abstract).

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers: a 4.5 year follow-up (abstract). *J Vet Intern Med* 1998; 12: 199.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin Small Anim Pract* 2004; 34: 1187-207.

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 897-904.

O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 977-83.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 81-91.

Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet* 2013; 44: 239.

Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 831-9.

Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 2007; 68: 42-7.

Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1496-503.

Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, Bulmer BJ, Lefbom BK, Brown BA, Lehmkuhl LB, Prosek R, Lesser MB, Kraus MS, Bossbaly MJ, Rapoport GS, Boileau JS. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1319-25.

Oyama MA, Singletary GE. The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 545-58.

Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, Ettinger SJ, Fox PR, Gordon SG, Rush JE, Sisson DD, Stepien RL, Wess G, Zannad F. Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 71-82.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.

Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.

Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355-9.

Petric AD, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: Survival, Causes of Death and a Pedigree Review in a Related Line. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 17-24.

Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, Biretoni F, Antognoni MT, Simpson KW. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. *Australian veterinary journal* 2008; 86: 390-4.

Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-867.

Rush JE, Keene BW. ECG of the month. The sudden death of a dog with dilatative cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 52-3.

Rush JE. Syncope and episodic weakness. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 446-54.

Santilli RA, Ferasin L, Voghera SG, Perego M. Evaluation of the diagnostic value of an implantable loop recorder in dogs with unexplained syncope. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 78-82.

Savage HR, Kissane JQ, Becher EL, Maddocks WQ, Murtaugh JT, Dizadji H. Analysis of ambulatory electrocardiograms in 14 patients who experienced sudden cardiac death during monitoring. *Clin Cardiol* 1987; 10: 621-32.

Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marban E, Tomaselli GF, Lima JA, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 2006-14.

Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 381-8.

Schober KE. Biochemical markers of cardiovascular disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2004: 940-8.

Schober KE, Hart TM, Stern JA, Li X, Samii VF, Zekas LJ, Scansen BA, Bonagura JD. Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 468-79.

Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular diseases: (1) heart failure. *Postgrad Med J* 2004; 80: 201-5.

Simak J, Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 1-11.

Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR, Horowitz LN, Marcus NH, Falcone RA, Harken AH, Josephson ME. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 51: 105-12.

Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 942-7.

Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, Gordon SG, Oyama MA. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1330-6.

Sisson D, O'Grady MR, Calvert CA. Myocardial diseases of dogs. In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 581-619.

Sjostrand K, Wess G, Ljungvall I, Haggstrom J, Merveille AC, Wiberg M, Gouni V, Lundgren Willesen J, Hanas S, Lequarre AS, Mejer Sorensen L, Wolf J, Tired L, Kierczak M, Forsberg S, McEntee K, Battaille G, Seppala E, Lindblad-Toh K, Georges M, Lohi H, Chetboul V, Fredholm M, Hoglund K. Breed Differences in Natriuretic Peptides in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med* 2014;

Smirk FH, Palmer DG. A myocardial syndrome. With particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T waves. *Am J Cardiol* 1960; 6: 620-9.

Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-8.

Spier AW, Meurs KM. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 538-41.

Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation I of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 139-45.

Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, McAnulty JH, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1161-6.

Stephenson HM, Fonfara S, Lopez-Alvarez J, Cripps P, Dukes-McEwan J. Screening for dilated cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1140-7.

Stedemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *BMC Vet Res* 2013; 9: 12.

Sucharov C, Bristow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 185-92.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1337-49.

Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 757-63.

The BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 7-18.

The coronary drug project group. Prognostic importance of premature beats following myocardial infarction. Experience in the coronary drug project. *JAMA* 1973; 223: 1116-24.

The COVE study group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 243-52.

The IMPROVE study group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.

Thomas CJ, Woods RL. Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 369-75.

Thomason JD, Kraus MS, Surdyk KK, Fallaw T, Calvert CA. Bradycardia-associated syncope in 7 Boxers with ventricular tachycardia (2002-2005). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 931-6.

Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 544-50.

Tidholm A, Svensson H, Sylven C. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 364-8.



Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001; 162: 92-107.

Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2005; 42: 1-8.

Toivonen L. Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment. *Am J Cardiol* 1987; 60: 608-12.

Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-62.

Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Feters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-52.

Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S9-21.

Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu SK. Dilated cardiomyopathy in juvenile doberman pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 23-7.

Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.

Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, Huikuri HV, Kaab S, La Rovere MT, Malik M, Myerburg RJ, Simoons ML, Swedberg K, Tijssen J, Voors AA, Wilde AA. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35: 1642-51.

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K (2010a) Comparison of new reference values of biplane Simpson rule and new M-mode reference values to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with DCM. American College of Veterinary Internal Medicine Forum 2010. Anaheim, California, USA. 156-7

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 1069-76.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Mäurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 533-8.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010d; 24: 843-9.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010e; 24: 367-71.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2011; 72: 642-9.

Zaman S, Kovoov P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation* 2014; 129: 2426-35.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346.

Zuo L, Bao H, Tian J, Wang X, Zhang S, He Z, Yan L, Zhao R, Ma XL, Liu H. Long-term active immunization with a synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of beta1-adrenoceptor induces both morphological and functional cardiomyopathic changes in rats. *Int J Cardiol* 2011; 149: 89-94.

## VIII. DANKSAGUNG

Mein ganz herzlicher Dank geht an

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess, meinen Doktorvater, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Tierkardiologie durchzuführen, die fachliche Hilfe und Beantwortung aller meiner Fragen. Danke Gerhard, für deine Unterstützung, dein Vertrauen, deine Freundschaft und deine Geduld. Und vor allem auch vielen Dank für die kardiologische Ausbildung, die ich bei dir genießen durfte und weiterhin erhalten darf.

Univ.-Prof. Dr. Kathrin Hartmann, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München in der Tierkardiologie durchzuführen und ein Teil des wunderbaren Teams dieser Klinik zu sein.

Herr Rügamer, Herr Prof. Dr. Küchenhoff und Herr Klima vom statistischen Institut, für die kompetente statistische Auswertung, die intensive Unterstützung bei allen statistischen Fragen und die große Hilfsbereitschaft.

Mein komplettes Kardiologie Team, für eure Unterstützung, eure Geduld, euer Verständnis, eure Anregungen und vor allem für eure Freundschaft. Ohne dieses wunderbare Team wäre die Doktorarbeitszeit nur halb so schön gewesen. Besonders möchte ich hier Alex, Livi, Maria, Anna, Juli, Conny, Nadine und Patricia erwähnen – vielen Dank für die gemeinsame wunderschöne Zeit und eure Hilfe. Ebenfalls ein großes Dankeschön an die Residents Peter, Pascale, Guy und Julia für die kompetente Unterstützung im Klinikalltag sowie bei der Umsetzung meiner Doktorarbeit und der Veröffentlichung. Außerdem möchte ich mich auch für die Unterstützung durch alle neuen Doktoranden und Residents bedanken, die mich in den letzten Zügen der Doktorarbeit begleitet haben.

Meine Eltern, die mich bereits mein ganzes Leben lang und besonders auch in der Zeit meiner Doktorarbeit unterstützt haben, immer für mich da waren und mich immer wieder motiviert haben. Vielen Dank, dass ihr immer hinter mir steht, mir das Studium und die Doktorarbeitszeit ermöglicht habt und für eure Zuversicht.

Meine Geschwister Kathrin, Thimo und Vera, für eure immer vorhandene Unterstützung und Entlastung.

Abschließend geht mein ganz herzlicher Dank an Marco, der immer an mich geglaubt hat, mir immer wieder Kraft gegeben hat und mich unermüdlich unterstützt hat.